

100 JAHRE

ALBRECHT VON GRAEFES

ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

156. BAND. 3. HEFT

MIT 9 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 19. APRIL 1955)



SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

J. F. BERGMANN · MÜNCHEN

1955

Graefes
Arch.

Preis DM 18.60

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie“ bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, A. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2—33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde“, begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde“, davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie“ (seit 1938) vereinigt mit „Archiv für Augenheilkunde“ erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-

Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben und druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen Blättern* erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerlässlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 2440
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 40535

156. Band

Inhaltsverzeichnis.

3. Heft

Seite

WITMER, R. H., Ätiologische Diagnostik der Uveitis. I. Mitteilung. Klinische und experimentelle Ergebnisse an Mensch und Tier. Mit 2 Textabbildungen	235
KÜCHLE, H. J., Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde. II. Mitteilung. Der PAS-Gehalt des Kammerwassers bei verschiedenen Arten der örtlichen Anwendung sowie unter dem Einfluß von Maßnahmen zur Durchlässigkeitserhöhung der Hornhaut und Blutkammerwasserschranke	261
KÜCHLE, H. J., Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde. III. Mitteilung. Der PAS-Gehalt im Kammerwasser des entzündlich veränderten Auges und in verschiedenen Organen. Besprechung sämtlicher Ergebnisse und praktische Schlußfolgerungen. Mit 1 Textabbildung	272
DARDENNE, U., und H. BREUER, Zur Frage des Vorkommens von Steroidhormonen im Glaskörper. Mit 3 Textabbildungen	283
NAUMANN, F., Untersuchungen über die Resorptionsfähigkeit verschiedener Pharmaka in der vorderen Augenkammer des Kaninchens	293
SCHMITZ, E., und E. ZU SALM-SALM, Vergleichende Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Carotisverkalkung, Glaukom und sogenanntem Pseudoglaukom	303
FREY, R. G., Refraktionsänderung nach Skleralexcision	313
LANDOLT, E., Über gleichartige, von der Sehschärfe unabhängige Farbsinnstörung bei 3 Geschwistern mit Maculadegeneration	323
KITTEL, V., und W. SCHUBERT, Über die Entstehung von Gasblasen im Auge als Folge hoher Druckwirkungen. (Caissonseffekte bei 20 atü.) Mit 3 Textabbildungen	328

LABOTROPIN

das vollsynthetische Mydriaticum, hat beachtliche Vorzüge für Diagnose und Therapie

Arzneimittel	Stärke der Lösung in %	Tropfen	Beginn der	Maximale	Dauer des Maximums	Rückbildung zur Norm nach
			Wirkung nach Minuten			
<i>Mydriasis</i>						
Atropin	1	1	15	35	48 Std	8—9 Tagen
Scopolamin	$\frac{1}{3}$	1	8	45	24 Std	3—5 Tagen
Homatropin	1	2	9	50	3—4 Std	26—30 Std
Labotropin	1	2	4	20	4—5 Std	20 Std
<i>Akkommodationslähmung</i>						
Atropin	1	1	20	165	2—3 Tage	5—7 Tagen
Scopolamin	$\frac{1}{3}$	1	15	45	1—2 Tage	3 Tagen
Homatropin	1	2	10	105	3—4 Std	24 Std
Labotropin	1	2 × 2	10	45	1½ Std	5—6 Std

s. Brand, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **120**, 596 (1952)

Brand-Takáts, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **122**, 576 (1953)

Packungen und Preise:

Labotropin-Augentropfen 1% ig. Pipettenglas mit 5 ccm DM 1.50

(größere Packungen auf Wunsch)

Labotropin-Augensalbe 1—3% ig. 5 g DM —.85

Klinikpackungen auf Anfrage

Muster und Literatur durch

LABOPHARMA DR. JOHANNES RIESENBERG & CO. G.m.b.H.

Berlin W 35, Bendlerstraße 11-14

ULTRAVID-HEYL



ULTRAVID

gegen

Blendungsgefahr
bei Kraftfahren
und
Nachtsehschwäche.

Packung zu 20 Kapseln

DM 4,80

Apoth. Verk. m. U.

Heyl

HEYL & CO. CHEM.-PHARM. FABRIK · BERLIN-STEGLITZ u. HILDESHEIM



In unseren Spezialpräparaten

AUGENTROPFEN

**Atropinol / Biseptol / Boro-Atropin
Boro-Pilocarpin / D.F.P.-Öl / Dulcargan
Mydrial / Ophtopen-Öl / Ophtopur
Pilocarpol**

AUGENSALBEN

**Bisrenin / Boro-Hexamin / Dulcargan
Mydrial cum Atropin / Ophtopur
Ophtosept / Peniazol / Penicillin
Penimycin**

halten wir Mittel zur Verfügung, die in dem chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen wie osmotischer Druck und Wasserstoffionenkonzentration bei den Collyrien und dem Aufteilungsgrad bei den Salben den speziellen Anforderungen der Augenheilkunde entsprechen. Die Präparate werden steril geliefert und bleiben auch im Anbruch steril.

Zuverlässig Bewährt Wirtschaftlich

DR. WINZER / KONSTANZ
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Literatur und Muster auf Anforderung

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. H. GOLDMANN).

Ätiologische Diagnostik der Uveitis.

I. Mitteilung.

Klinische und experimentelle Ergebnisse an Mensch und Tier.

Von

R. H. WITMER.

Mit 2 Textabbildungen.

I. Einleitung.

Die vorliegende Arbeit soll ein Beitrag sein zum Problem der ätiologischen Diagnostik der Uveitis; sie maßt sich nicht an, diese komplexe Frage in ihrer ganzen Vielgestalt zu beantworten. Wir sind uns bewußt, daß die folgenden Untersuchungen nur einen kleinen Ausschnitt des ganzen Komplexes behandeln. Es mag vielleicht heute, wo die SPERANSKY-RICKERSche Neural- und Relationspathologie, vor allem auch durch die Arbeiten MARCHESANIS (1941, 1948) gerade in der Frage der Iridocyclitis sehr in den Vordergrund getreten ist, etwas unzeitgemäß anmuten, wieder zu serologischen Methoden zurückzukehren, nachdem die Arbeiten LEBERS (1910) schon vor 40 Jahren zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt hatten und auch spätere Untersuchungen, vor allem auch VERREYS in dieser Richtung wenig erfolgversprechend geblieben sind. Doch vielleicht waren es eben diese negativen immunologischen Ergebnisse, die spätere Autoren bewogen haben, sich von diesem aussichtslosen Gebiete abzuwenden.

Wenn ich im folgenden mich zunächst mit der Literatur etwas näher auseinandersetzen werde, so kann ich ganz unmöglich Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Der Arbeiten zum Thema Uveitis sind Legion, und es gibt wohl keinen Gedanken, der nicht schon einmal in der oder jener Form zum Ausdruck gekommen wäre. So sind denn auch die unserer Arbeit zugrunde liegenden Überlegungen wohl kaum grundsätzlich neu. Neu sind hingegen die Methoden und die verfeinerte Technik, und ihnen ist es wohl zu verdanken, wenn uns unsere Untersuchungen nun einen Schritt weitergebracht haben auf dem Wege, den vor uns andere gehnt und beschritten haben.

Der grundlegende Gedanke, auf dem sich unsere Arbeit aufbaut, ist folgender (s. auch GOLDMANN und WITMER 1954): bestimmt handelt es sich in einer gewissen Zahl von Uveitiden um bakterielle hämatogene Metastasen. Erreger oder zumindest deren Toxine gelangen in die Uvea und führen hier zum lokalen Entzündungsprozeß. Entzündung ist also Folge der Auseinandersetzung zwischen Erreger und

Organ; und wo Erreger sind mit ihren antigenen Eigenschaften, da kann es auch zu Antikörperbildung kommen. Diese Bildung erfolgt nach neueren Auffassungen überall im Organismus, vornehmlich im reticulo-endothelialen System, und es besteht die Möglichkeit, daß auch die Uvea unter gewissen Bedingungen Antikörper bilden kann. Da es heute auf der anderen Seite erwiesen ist, daß es uns nur in wenigen Fällen (VERREY, v. SALLMANN) gelingen kann, die Erreger im entzündlichen Kammerwasser oder dessen Zellen nachzuweisen, weil sie offenbar nicht frei zirkulieren, sondern im Gewebe der Uvea fixiert sind, wird dieser Weg wohl kaum weiterführen. Er wird uns in einzelnen Ausnahmefällen zwar die exakte Diagnose in die Hand spielen, doch rechtfertigt der verschwindend kleine Prozentsatz dieser positiven Ergebnisse den hiezu notwendigen Aufwand nicht. Hingegen ist es sehr wahrscheinlich, daß Antikörper ins entzündliche Kammerwasser gelangen, da ja in den meisten Fällen von Uveitis eine mehr oder weniger deutliche Störung der Permeabilität der Blutkammerwasserschranke vorliegt. In dieser Auffassung sind wir vor allem durch die bei der periodischen Ophthalmie der Pferde fast regelmäßig zu erhebenden Befunde der hohen Antikörpertiter im Kammerwasser bestätigt worden, weshalb wir diesem Kapitel später etwas mehr Platz werden einräumen müssen. Diese Pferde-Uveitis ist so gewissermaßen zu einem Modellversuch für die gesamte Arbeit geworden.

Auf eine Tatsache muß hier bereits hingewiesen werden, da sie für das weitere Verständnis unserer Überlegungen wesentlich ist. Bis jetzt haben sich ausnahmslos alle Autoren damit begnügt, einfach die Anwesenheit oder das Fehlen von Antikörpern in Serum und Kammerwasser festzustellen. Es kam dabei nie darauf an, wie viele Antikörper im Serum und wie viele im Kammerwasser erfaßt wurden, man gab sich mit der qualitativen Bestimmung zufrieden. Nun ist aber sicher die Titerhöhe eines Antikörpers in Serum oder Kammerwasser ein direktes Maß für die Menge der vorhandenen Antikörper. Je höher der Titer, desto höher ist die Serumverdünnung und desto größer muß die Antikörpermenge sein. Man darf daher aus der Titerhöhe einen quantitativen Schluß auf die Menge der in Frage stehenden Immunkörper ziehen. Wir haben die Antikörpermenge des Kammerwassers jeweils in Beziehung zu derjenigen des Serums gebracht und zusammen mit weiteren Serumeiweißuntersuchungen, auf die wir weiter unten zurückkommen werden, ein System errichtet, das gestattet zu sagen, wo relativ mehr Antikörper vorhanden sind. Hingegen ist wohl nicht erlaubt, aus der Höhe eines Antikörpertiters Schlüsse auf die klinische Prognose, auf den zu erwartenden Verlauf der Erkrankung oder auf die jeweilige Immunitätslage zu ziehen, wenn dies nicht im Rahmen fortgesetzter Beobachtungen ein- und desselben Falles geschieht.

Es ist uns ganz klar, daß es nur in einer kleinen Zahl von Uveitiden gelingen kann, auf diese Art zu einer gesicherten ätiologischen Diagnose zu gelangen. Ja, die Zahl ist im Verlaufe der Jahre noch mehr zusammengeschumpft, als wir das ursprünglich vermuteten. Trotzdem glauben wir, daß wir einen entscheidenden Schritt vorwärts getan haben; denn gerade die uns am meisten Kopfzerbrechen bereitende tuberkulöse Uveitis scheint jetzt faßbar zu werden, und dies bedeutet einen wesentlichen Fortschritt, auch wenn, oder gerade weil wir dabei zur Überzeugung kommen, daß die tuberkulöse Uveitis heute eine seltene Erkrankung ist.

Wir werden unsere Arbeit in 3 Teilen erscheinen lassen. Die vorliegende *I. Mitteilung* wird die folgenden 4 Kapitel umfassen:

Besprechung der Literatur,

Problemstellung,

Elektrophorese von Serum und Kammerwasser,

die Leptospirose der Pferde.

Die verschiedenen Punkte erscheinen wohl etwas willkürlich und nicht sehr logisch nebeneinandergestellt, bilden aber jeder einen wesentlichen Baustein und tragen so zum besseren Verständnis der später erscheinenden *zweiten Mitteilung* bei. Diese wird sich befassen mit der Hämagglutination nach MIDDLEBROOK und DUBOS und der Papier-Elektrophorese bei der experimentellen Augentuberkulose des Kaninchens.

Die *dritte Mitteilung* wird die Kapitel: klinische Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose, Therapeutische Überlegungen und Schlußfolgerungen umfassen. In diesen wird ein kurzer Überblick über die sämtlichen in den 3 Mitteilungen behandelten Fragen gegeben.

II. Besprechung der Literatur.

Die grundlegenden Arbeiten v. MICHELS, KRÜCKMANNs, v. HIPPELS, MELLERS, STOCKS u. a. m. waren Ausgangspunkt vieler interessanter Untersuchungen, doch haben sie wohl zu einer Überwertung der Tuberkulose in ihrer Bedeutung für das Auge geführt. Nach ANSICHT GILBERTS (1930) sind 45,6% aller Uveitiden sichere Tuberkulosen, wobei die Diagnose fast ausschließlich auf dem klinischen Bilde basiert. Dasselbe gilt für die klinisch-morphologische Monographie über „Tuberkulöse Infektion und Augenleiden“ von SCHIECK (1932). Ausgehend von diesen Arbeiten der 30er Jahre haben wir die neuere Literatur kritisch gesichtet. Dabei möchten wir zum vorneherein betonen, daß wir das Problem der sympathischen Ophthalmie, die Fragen der Uveitiden bei Boeck, Brucellosis und Toxoplasmose, auch die Uveitis phacoanaph lactica oder phacogenetica, das Vogt-Ko onagi-Syndrom, die HARADASche Krankheit und das BECHETSche Syndrom nicht berücksichtigen werden. Auch wollen wir nicht eingehen auf die mannigfaltigen sog. tuberkulösen oder paratuberkulösen Manifestationen am Auge, skrophulöse Augenentzündung, tuberkulöse parenchymatöse Keratitis, sklerosierende Perikeratitis, Episkleritis und Skleritis, Chorioiditis, Periphrlebitis und Neuritis

optica. Es sollen in der folgenden Übersicht nur Arbeiten erwähnt werden, die sich mit jener Hauptmasse der Uveitiden befassen, deren Ätiologie nicht sicher erfaßt werden kann und die deshalb je nach den Modeströmungen der Zeit wechselnde Ätiologie zugeschrieben erhalten.

1. Zunächst wollen wir auf einige neuere Arbeiten über die *Bedeutung der Tuberkulose* für die Ätiologie der Uveitis zu sprechen kommen. Bis heute konnte uns niemand die Diagnose der Augentuberkulose geben. Immer war es nur eine Vermutungs- oder Wahrscheinlichkeitsdiagnose, gestellt auf Grund des klinischen Bildes, des Ausfalles der Tuberkulinreaktion, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und nicht zuletzt des Therapieerfolges, also eine Diagnose per exclusionem. Einigkeit herrscht, wenigstens bei den meisten Autoren, nur darüber, daß es sich bei der Augentuberkulose um eine bakterielle Metastase handle, wobei der Primärherd wohl meist in den Hilusdrüsen zu suchen ist. Nennenswerte Beiträge zu diesem Gebiete stammen von WERDENBERG (1935), ROHRSCHEIDER und REINERS (1936), ROHRSCHEIDER (1937/48/50), BRAUN (1943), REISER (1947/48/49), H. MÜLLER (1949/50), GILBERT (1950), RIEHM (1953), sowie WOODS und GUYTON (1941/44/54) auf amerikanischem Gebiete. Vor allem wird dem klinischen Bilde und den Ergebnissen der Allgemeinuntersuchung, den Zeichen eventuell durchgemachter Organtuberkulosen großer Wert beigemessen.

2. Zahlreich sind ferner die Arbeiten, die sich mit der *Tuberkulindiagnostik* auseinandersetzen. So wird deren Wert besprochen durch FRISCH und PILLAT (1929), URBANEK (1929), BRAUN (1930), die Amerikaner FRIEDENWALD und DESOFF (1935) sowie WOODS (1938), wobei im allgemeinen eine hohe Tuberkulinempfindlichkeit als für Augentuberkulose beweisend angenommen wird (auch SCHLICHTING 1940), während ihr REISER (1947) überhaupt jeglichen Wert abspricht. THIEL (1944) sowie HÄRTL und THIEL (1950) finden GT Hoechst sehr brauchbar und wollen auf Grund statistischer Berechnungen an einem größeren Material zu einer gesicherten Diagnose gelangen.

3. Nur sehr wenige Arbeiten befassen sich mit *Seroreaktionen*. MEISNER (1926) kommt in seiner zusammenfassenden Darstellung der verschiedenen Reaktionen zum Schluß, daß die Komplementbindungsmethoden in einem so hohen Prozentsatz sicherer Tuberkulosen versagen, daß sie nicht verwertet werden können. BLUMENTHAL und ROHRSCHEIDER (1932), LEITNER (1937/40), REISER (1943), BAURMANN (1948) und THIEL (1949) besprechen verschiedene Modifikationen von Komplementablenkungsreaktionen, deren Resultate aber — außer bei THIEL, der die HERRMANNsche Reaktion verwendet — durchwegs recht wenig ermutigend sind. Die Hämagglutination nach MIDDLEBROOK und DUBOS (1948) wurde durch uns (1951b) und fast gleichzeitig durch BELZ (1951) und später SANO (1952) in die Augenheilkunde eingeführt. Kürzlich hat auch FINE (1953) Resultate veröffentlicht, die den unseren recht ähnlich sind. Wir werden später auf die Ergebnisse dieser Hämagglutination ausführlich zu sprechen kommen.

Überblicken wir alle diese Arbeiten, so geht für uns eines klar hervor: es gibt noch keine sichere Diagnose der Augentuberkulose, alle Bemühungen haben nicht über die Vermutungsdiagnose hinausgeführt. Die Meinungen gehen weit auseinander und stehen sich oft diametral gegenüber. Dies trifft sowohl zu für die Beurteilung des klinischen Bildes und der Allgemeinreaktionen, als auch für die Bewertung der Tuberkulinreaktion. Hier verlangen die einen eine Herdreaktion, während andere sie tunlichst zu vermeiden trachten und davor warnen oder eine solche als nicht spezifisch auffassen. Ergebnislos verliefen auch alle serologischen Untersuchungen. Nur ein Punkt scheint sich langsam herauszuschälen: die Augentuberkulose ist wohl nicht so häufig, wie dies auf Grund der früheren Arbeiten, namentlich im deutschen Sprachgebiet angenommen wurde; sie scheint sogar eher selten zu sein.

4. Wenden wir uns nun der Frage des *Herdinfektes* oder der rheumatischen Uveitis zu, so liegen hier die Dinge nicht viel anders. Der Gedanke des Herdinfektes hat sich in letzter Zeit auch im deutschen Sprachgebiet mehr und mehr eingebürgert, während sich die Amerikaner bereits wieder davon abzuwenden beginnen. In einem wesentlichen Punkte scheint sich uns die Auffassung der fokalbedingten Uveitis von derjenigen der Tuberkulose zu unterscheiden: während die Tuberkulose wohl von den meisten Autoren als eine bakterielle Metastase aufgefaßt wird, wobei der Allergie auch ein gewisses Mitsprachrecht eingeräumt wird, sind die Ansichten bei der fokalbedingten Uveitis eher dahingehend, daß zwar eine Streuung (Bakteriämie) wohl möglich, aber nicht unbedingt nötig sei, daß hingegen die allergisch-toxische Komponenten eine wesentliche Rolle spiele. Diese Gedanken werden vor allem auch durch WOODS immer wieder verfochten. Doch bestehen bei genauer Betrachtung der Tatsachen weder für die eine, noch für die andere Auffassung stichhaltige Beweise.

MARCHESANI (1941/1948), MYLIUS (1943), BRAUN (1948) und später auch GILBERT (1950) kommen übereinstimmend zur Ansicht, daß Iridocyclitiden fokalbedingt sein können. Früher schon haben sich amerikanische Autoren wie BERENS (1934), MACLEAN (1936) und neuerdings auch WOODS (1942/50) und LEOPOLD (1954) eingehend mit diesen Fragen beschäftigt.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß Herdinfekte ätiologisch zweifellos eine Rolle in der Uveitis spielen. Aber auch hier bleiben wir in der Wahrscheinlichkeitsdiagnose stecken. Wir alle kennen Fälle, die nach Zahnsanierung oder Tonsillektomie eine rasche Besserung zeigen, trotzdem aber zu Rückfällen neigen.

5. Es ist daher sehr verständlich, wenn sich in letzter Zeit immer mehr Forscher der *neuralpathologischen Lehre* SPERANSKY und RICKERS angeschlossen haben. Der ganze Fragenkomplex des Fokalinfektes, der Streuung und Toxinwirkung, der Allergie und Hyperergie, auch kurz als Pathergie bezeichnet, wird in einen weiteren Rahmen gespannt und in Zusammenhang mit dem vegetativen Nervensystem und dem Endokrinium zu bringen versucht.

SIEGMUND (1950) stellt den Herdinfekt dar als ein vegetatives Störungsfeld verschiedener Reichweite, das geeignet sei, die Gesamtsituation des vegetativen Nervensystems umzugestalten. Auch PARADE (1950) betont die Wichtigkeit des vegetativen Nervensystems als eines Schienenweges, entlang dessen die Umstimmung des Organismus erfolge. MARCHESANI (1948) hat diese Gedanken auf ophthalmologisches Gebiet übertragen und noch wesentlich ausgebaut. KYRIELEIS (1950) geht eingehend auf dieselben Fragen ein, ist aber doch der Ansicht, daß bacilläre Metastasen nicht selten eine Rolle spielen. HALLERMANN (1950) sowie HALLERMANN und HEMMER (1952) diskutieren Zeichen zentralnervöser Mitbeteiligung bei Uveitiden. Fassen wir diese neuen Gedanken kurz zusammen, so können wir feststellen, daß sie großen Widerhall gefunden haben. Andererseits haben sie aber zur Klärung der ätiologischen Diagnostik der Uveitis nichts wesentliches beigetragen und helfen uns vor allem in der Therapie keinen Schritt weiter. Wir befinden uns also an einem Punkt, wo sich auf der einen Seite der „Glaube an die Tuberkulose“ (BRAUN) und auf der anderen „der Glaube an den Fokalinfekt“ (WOODS) gegenüberstehen, und auf diesen Trümmern von Wissenschaft die Metaphysik der Neuralpathologen die üppigsten Blüten zu treiben beginnt. Eine gewisse Ernüchterung ist daher sicher am Platze, und eine Rückkehr von den Höhen der Neuralpathologie zu den einfachen serologischen und physikalischen Untersuchungsmethoden mit ihren klaren, unmißverständlichen Resultaten drängt sich eigentlich auf. Jeder auch noch so bescheidene Beitrag zum ätiologischen Problem der Uveitis ist gerechtfertigt. Auch wenn wir aus der großen Zahl der Uveitiden nur einen bescheidenen Prozentsatz isolieren können so ist das ein Fortschritt.

III. Problemstellung.

Wir sind der Ansicht, daß sich bei jeder entzündlich-exsudativen Reaktion eine Auseinandersetzung zwischen Organismus und einem Antigen abspielt. Sei dies Antigen nun ein Bacillus oder nur sein Toxin, oder eventuell auch nur ein Protein mit antigenen Eigenschaften, artfremd oder sogar arteigen. Die Auseinandersetzung führt zur Bildung von spezifischen Antikörpern, beim allergischen Zustand zu einer Mobilisierung und vermehrten Ausschüttung schon vorhandener Immunkörper und damit zu einer heftigeren Entzündung als dies im normergischen Zustand der Fall ist.

Wenn es uns daher gelingt, bei Uveitiden Antikörper im Kammerwasser als dem Ort, wo sich die exsudativen Veränderungen sichtbar abspielen, nachzuweisen, so ist dies ein erster Schritt zur Lösung unserer Aufgabe. Es ist ganz klar, daß uns dies nie bei allen Iridocyclitiden gelingen kann; denn wir kennen bei weitem noch nicht alle in Frage kommenden Antigene, was die Suche nach dem spezifischen Antikörper natürlich wesentlich erschwert.

Es genügt nun aber nicht, die Anwesenheit oder das Fehlen von Antikörpern festzustellen. Solche rein qualitativen Untersuchungen haben nichts Wesentliches ergeben. Wir müssen vielmehr darnach trachten, quantitative Beziehungen der im Kammerwasser nachzuweisenden Immunkörper zu denjenigen des Serums zur Darstellung zu bringen. Nach neueren Auffassungen kann Antikörperbildung überall im reticulo-endothelialen System stattfinden, also auch im mesenchymalen Gewebe der Uvea. Diese lokal gebildeten Antikörper sollten im Exsudat — in unserem Falle im Kammerwasser — nachzuweisen sein. Handelt es sich um einen isolierten Entzündungsherd, so sollte die Menge der im Exsudat nachzuweisenden Antikörper „relativ“ größer sein als im Serum desselben Patienten. „Relativ“ heißt in diesem Falle bezogen auf ein anderes System, welches mit den Antikörpern in enger Beziehung steht, und als vergleichende Maßzahl herangezogen werden kann. Das Verhältnis zwischen Antikörpermenge im Exsudat und Antikörpermenge im Serum müßte sich natürlich zu ungunsten des Exsudates verschieben, sobald im Organismus noch andere aktive Herde vorhanden sind, die Antikörper bilden und an das Blut abgeben. Gerade hier ist dann die relative Menge im zu untersuchenden Material von entscheidender Bedeutung (s. GOLDMANN und WITMER 1954).

Nun wissen wir aus früheren Arbeiten, daß praktisch alle Antikörper in die Gruppe der γ -Globuline gehören. Dies trifft auch für sämtliche von uns in Betracht gezogenen Immunkörper zu, worauf wir weiter unten noch kurz zu sprechen kommen werden. Wir können also z. B. die absolute Menge der γ -Globuline als Vergleichssystem

benutzen. Dies wird in den meisten Fällen genügen, wenn auch die Genauigkeit keine sehr große ist. Wir können auch ein anderes Immunsystem verwenden, eines von dem wir sicher wissen, daß es nicht in Zusammenhang steht mit der im speziellen Falle vorhandenen Antikörperart. Beim Menschen z. B. die Isoagglutinine der verschiedenen Blutgruppen. Oder beim Tier können wir künstlich einen anderen Antikörper erzeugen, dessen Titerhöhe in Serum und Kammerwasser uns dann eine genaue Vergleichszahl ergibt.

Es stellt sich uns also die Aufgabe, einmal die Menge der γ -Globuline in Serum und Kammerwasser zu messen und zum zweiten quantitativ serologisch mindestens einen der in Frage kommenden Antikörper in Serum und Kammerwasser zu bestimmen.

Die erste Aufgabe haben wir mit der Elektrophorese auf Filterpapier nach GRASSMANN und HANNIG (1951) gelöst. Die zweite Frage glauben wir im Falle der Tuberkulose mit der Hämagglutination nach MIDDLEBROOK und DUBOS (1948) beantworten zu können.

IV. Elektrophorese von Serum und Kammerwasser.

Wir verwenden die Papierelektrophorese nach GRASSMANN und HANNIG (1951). Es dürfte sich erübrigen, hier auf die Serumuntersuchungen mittels dieser Methode zu sprechen zu kommen, da sie von verschiedenen Autoren an anderer Stelle bereits ausführlich behandelt wurden und als allgemein bekannt vorausgesetzt werden dürfen. Serumuntersuchungen an augenkranken Patienten haben uns keine wesentlichen Aufschlüsse gebracht, worüber von uns (an anderer Stelle) bereits berichtet wurde (1953a).

Wir haben seinerzeit als erste gezeigt, daß es gelingt, mit Hilfe der Mikroelektrophorese auf Filtrierpapier, die verschiedenen Eiweißfraktionen im entzündlichen menschlichen Kammerwasser nachzuweisen (1951a/52a). Unsere ersten Resultate besagten, daß bei verschiedenen Gruppen von Uveitiden (akute und chronische Formen) innerhalb der einzelnen Eiweißfraktionen des Kammerwassers, außer bei den Albuminen, keine signifikanten Verschiebungen gegenüber den Werten des Serums auftraten (GOLDMANN 1952). Es war also nicht etwa so, daß man an Hand des Elektrophoresebildes auf einen bestimmten Typ der Entzündung hätte schließen können. Die leichte Vermehrung der Albumine läßt sich wohl am ehesten durch die geringe Molekülgröße dieser Proteinteile erklären.

Inzwischen sind mehrere Arbeiten über dasselbe Thema erschienen, die wir hier kurz streifen möchten. So berichtet NIEDERMEIER (1952b) über Befunde im zweiten Kammerwasser von Kaninchen nach der Methode von CREMER und TISELIUS. Auch er findet hier sowohl als auch im pathologischen Kammerwasser des Menschen keine Unterschiede im prozentualen Verhältnis der einzelnen Fraktionen. MÜNICH (1952/53) kann mit der Methode von GRASSMANN im ersten

Kammerwasser von Kaninchen, auch nach Pyripherbehandlung, keine Proteine nachweisen, während im zweiten Kammerwasser dem Serum ähnliche Kurven gefunden wurden, wobei aber die Albumine eine leichte Vermehrung zeigten. In einer späteren Arbeit berichtet derselbe Verfasser über Resultate an 22 Kaninchen, wo er im zweiten Kammerwasser gegenüber den Serumwerten eine statistisch gesicherte signifikante Vermehrung der Albumine, sowie eine Verminderung der γ -Globuline bei unveränderten α - und β -Werten fand. D'ERMO (1952) beschreibt eine eigene Apparatur, die es ihm ermöglicht, in einem Falle tuberkulöser Uveitis beim Menschen und einer allergischen Iritis beim Tier die verschiedenen Eiweißfraktionen darzustellen, deren prozentuale Verteilung annähernd derjenigen des Serums entspreche. Im normalen Kammerwasser findet er keine Proteine. Auch im entzündlichen Glaskörper lassen sich dieselben Fraktionen darstellen.

WUNDERLY und CAGIANUT (1952) berichten über eine andere Methode der Papierelektrophorese, mit welcher sie im pathologischen Kammerwasser im Gegensatz zu den oben erwähnten Befunden, meist weniger Albumin, dagegen eine Vermehrung der Globuline nachweisen. Diese letztere finden sie in Abhängigkeit von den im Kammerwasser zirkulierenden Zellen; bei lymphocytärer Reaktion eine Zunahme von α bei Abnahme von γ ; und bei polynucleärer Reaktion vor allem eine γ -Globulinvermehrung. α -Globulinvermehrungen sollen bei chronischen Entzündungen auch in anderen Gewebsflüssigkeiten auftreten und in Zusammenhang stehen mit Antikörpern in dieser Fraktion. WUNDERLY und WUHRMANN (1953) bestätigen später diese Resultate, indem sie in 10 Fällen von Iritiden eine relative Zunahme der α -Globuline im Kammerwasser feststellen und daraus den Schluß ziehen, daß bei der Entstehung des Kammerwassers ein sekretorischer Mechanismus mitwirken müsse.

Diese beiden letzten Arbeiten stehen also in einem gewissen Widerspruch zu den vorherigen und zu unseren eigenen Beobachtungen. Es mag sein, daß diese Differenzen durch die verschiedene Methode bedingt sind. Betrachtet man nämlich die Bilder von WUNDERLY und CAGIANUT (1952), so sieht man, daß im Kammerwasser die Differenzierung zwischen α_1 - und α_2 -Globulinen offenbar nicht möglich war, während uns dies mit unserer Methode immer sehr gut gelungen ist. Betrachtet man des weiteren die Zahlen der Tabelle in der Arbeit von WUNDERLY und CAGIANUT etwas genauer und unterwirft sie statistischer Berechnung, so ergibt sich in beiden Gruppen — der leukocytären und der lymphocytären — eine so große Streuung, daß keiner der angeführten Einzelwerte, auf die sich die Autoren in ihren Schlüssen im speziellen beziehen, signifikant von den anderen verschieden ist.

Wir haben daher noch einmal alle seit unserer ersten Arbeit untersuchten Fälle zusammengestellt und sie in 3 Gruppen unterteilt: akute Iritiden oder Panophthalmien mit rein leukocytärer Reaktion auf der einen, chronische Uveitiden mit vorwiegend lymphocytärer Reaktion auf der anderen Seite und als dritte Gruppe nichtentzündliche Fälle alter Ablatio retinae und absoluter Glaukome mit dem bekannten, stark grünlichen Tyndall der schwer geschädigten Augen. Wir haben in der großen Gruppe der chronischen Uveitiden vor allem darauf geachtet, daß nur solche Fälle berücksichtigt wurden, bei denen der relativ hohe Eiweißgehalt elektrophoretisch eine ganz einwandfreie Darstellung der verschiedenen Fraktionen gestattete (s. Abb. 1).

Bei den akuten Iritiden sehen wir bei Betrachtung der Einzelwerte nur zweimal eine leichte Verminderung der Albumine, in allen übrigen Fällen eine Vermehrung; und nur in 3 Fällen fanden wir eine leichte Zunahme der γ -Globuline, bei allen anderen eine Abnahme. Im Durchschnitt ist nur die Vermehrung der Albumine als signifikant zu betrachten, sämtliche Globuline zeigen eine deutliche Verminderung mit Ausnahme nur von α_1 . Für α und β ist sie signifikant, nicht aber für γ . Wir können also an Hand unserer Resultate den Befund von WUNDERLY und CAGIANUT nicht bestätigen, die bei leukocytärer Reaktion eine γ -Globulinzunahme fanden (siehe Tabelle 1).

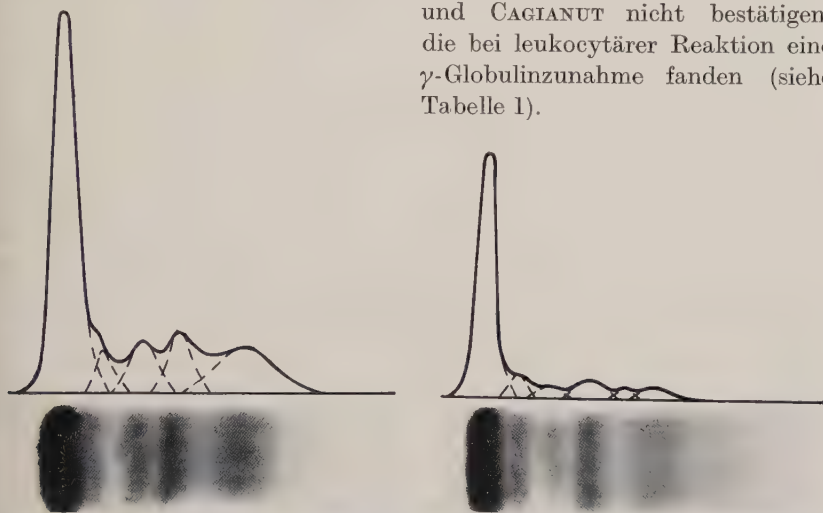


Abb. 1. Elektropherogramme von Serum- und Kammerwasser.

Bei den chronischen Iritiden sind die Verschiebungen nicht wesentlich andere, die Zunahme der Albumine ist allerdings noch signifikanter mit 99,9%. Sie geschieht offenbar vor allem auf Kosten der Globuline α_2 , β und γ , deren Differenz mit 99,9% signifikant ist. Trotz ausgesprochen lymphocytärer Reaktion all dieser Fälle finden wir die von WUNDERLY und CAGIANUT erwähnte Zunahme der α -Globuline nicht, im Gegenteil eine Abnahme von α_2 (s. Tabelle 2).

Am stärksten sind nun die Veränderungen bei der 3. Gruppe der schwer geschädigten Augen, die aber durchwegs keine entzündliche und nur eine geringe celluläre Reaktion zeigten. Allerdings ist diese Gruppe klein. Trotzdem zeigt die statistische Berechnung ganz klar, daß auch hier die Verschiebungen in derselben Richtung vor sich gehen: eine starke Zunahme der Albumine auf Kosten der Globuline α_2 , β und γ , bei gleichbleibendem α_1 (s. Tabelle 3).

Wir können sagen, daß die im pathologischen Kammerwasser festzustellenden Eiweißfraktionen in ihrer prozentualen Verteilung

Tabelle 1. *Akute Iritiden, Panophthalmien.*

Nr.	Name und Diagnose		Albumin	Globulin			
				α_1	α_2	β	γ
1.	Johann M. Akute Iritis	Se ¹ KW ²	51,2 54,7	6,2 5,0	12,8 10,3	11,5 15,5	18,2 14,4
2.	Ida St. Akute Iritis	Se KW	54,6 60,9	5,7 5,8	8,6 6,4	13,0 9,0	18,1 17,9
3.	Lino L. Akute Iritis	Se KW	51,7 56,1	3,9 5,6	9,6 10,7	14,4 8,9	20,4 18,8
4.	Konrad H. Ulcus serpens	Se KW	54,1 63,2	5,3 5,5	11,6 7,8	12,3 5,9	16,8 17,6
5.	Hans L. Panophthalmie	Se KW	50,8 45,6	5,8 10,5	13,4 7,0	13,7 11,9	16,3 25,0
6.	Fritz R. Hypopyoniritis	Se KW	56,1 52,0	6,0 8,0	14,4 9,9	11,3 11,3	12,2 18,8
7.	Luigi F. Hypopyoniritis	Se KW	51,4 60,5	7,4 9,2	13,9 8,2	11,8 10,1	15,6 11,9
8.	Werner E. Ulcus corneae	Se KW	46,7 59,7	7,2 5,8	19,2 8,9	10,9 10,7	16,0 14,9
9.	Werner Sch. Akute Iritis	Se KW	51,5 73,0	5,1 5,7	9,8 4,4	10,8 6,1	22,8 10,8
10.	Anna Str. Akute Iritis Dia	Se KW	43,6 61,0	2,9 5,6	9,9 4,1	18,9 7,9	24,7 21,4
11.	André V. Hypopyoniritis	Se KW	56,6 63,7	6,2 7,5	11,6 6,1	12,4 9,2	14,2 13,5
12.	Cima Akute Iritis	Se KW	42,0 38,1	9,4 10,8	7,2 13,0	16,2 15,7	25,2 22,4
	Mittelwerte	Se KW	51,0** 57,4	5,8† 6,2	11,8* 8,1	13,1** 10,2	18,4† 16,8

¹ Serum, ² Kammerwasser. † Differenz nicht signifikant.

* Differenz mit 99% signifikant. ** Differenz mit 98% signifikant.

offenbar nicht von der sie begleitenden cellulären Reaktion abhängen. Man hat den Eindruck, daß es sich in erster Linie um eine Frage der Porengröße in der Blutkammerwasserschranke handelt. Bei der akuten, schweren Entzündung scheint die Permeabilität (die Gefäßwanddurchlässigkeit) am stärksten gestört. Hier können relativ viele großmolekulare Globuline durchtreten. Bei den chronischen Entzündungszuständen überwiegen die kleinemolekularen Albumine sehr deutlich, und bei den nicht entzündlichen, wohl mehr vasculär geschädigten Augen wird dies noch viel ausgesprochener, die Globuline treten in weit geringerer Menge ins Kammerwasser über. Es ist möglich, daß hier auch andere Faktoren mit hineinspielen, worauf vor allem WUNDERLY und WUHRMANN (1953) hingewiesen haben, so der Dyssymmetriefaktor der Proteinmoleküle und vielleicht auch entzündungsbedingte p_H -Änderungen des Gewebes. Als Poren müssen wir intercelluläre Lücken der Capillaren auffassen, und es ist möglich, daß hier neurovegetative und hormonale Faktoren an der Steuerung dieser Schleusen-

Tabelle 2. *Chronische Uveitiden.*

Nr.	Name und Diagnose		Albumin	Globulin			
				α_1	α_2	β	γ
1.	Otto W. Chron. Uveitis	Se	65,0	2,1	7,0	8,2	17,7
		KW d.	65,2	9,4	5,6	11,3	8,5
		KW s.	67,3	4,9	3,6	7,1	17,1
2.	Emma M.	Se	53,2	6,8	9,4	13,5	17,2
		KW	65,5	5,1	9,0	10,7	9,7
3.	Irene S.	Se	52,2	6,0	8,9	11,5	21,3
		KW	66,5	5,1	3,4	10,1	14,8
4.	Raman Rh.	Se	41,8	7,2	8,6	16,2	26,3
		KW	55,1	4,9	3,4	13,0	22,6
5.	Elvira Bl.	Se	62,3	4,1	9,5	8,4	15,7
		KW	80,5	5,2	2,3	8,1	3,9
6.	Bernhard Bl.	Se	53,1	5,8	13,3	12,7	15,1
		KW	55,2	7,8	6,6	9,4	21,0
7.	Marie J.	Se	56,0	4,8	8,9	10,4	19,9
		KW	69,0	4,5	3,5	7,5	15,5
8.	Margrit B.	Se	52,5	4,1	9,2	12,0	22,2
		KW	69,1	4,1	4,7	7,9	14,2
9.	Rosette G.	Se	41,5	8,1	11,2	14,3	25,0
		KW	75,0	5,0	3,6	7,0	9,4
10.	Martha W.	Se	52,4	6,5	11,0	10,7	19,4
		KW	69,3	4,8	3,7	8,5	13,8
11.	Erwin H.	Se	52,3	4,6	10,0	17,2	15,9
		KW	62,6	7,4	4,8	9,8	15,4
12.	Margrit B.	Se	47,2	3,8	11,9	15,3	21,8
		KW	68,4	8,3	2,9	6,2	14,1
13.	Alfred S.	Se	58,7	3,4	7,5	14,1	16,3
		KW	55,0	1,7	2,9	10,7	29,7
14.	Adrienne M.	Se	50,4	2,4	7,8	12,6	26,8
		KW	59,8	4,9	6,5	11,0	17,8
	Mittelwerte	Se	52,4*	4,9†	9,6*	12,6*	20,0**
		KW	65,6	5,5	4,4	9,2	15,2

* Differenz mit 99% signifikant. ** Differenz mit 98% signifikant.

† Differenz nicht signifikant.

tätigkeit beteiligt sind. Deren Angriffspunkte dürften aber schwer zu fassen sein.

Als Ergänzung möchten wir hier noch kurz erwähnen, daß wir bei einer exsudativen Pleuritis und einer Kniegelenkstuberkulose im Exsudat dem Serum sehr ähnliche Elektropherogramme erhielten. Ebenso ergaben Untersuchungen des Inhaltes von Cantharidenblasen keine nennenswerten Differenzen. Überall fanden wir auch hier eher eine leichte Vermehrung der Albumine (s. Tabelle 4).

V. Die *Leptospiren-Uveitis* der Pferde.

Wenn wir hier auf ein scheinbar weit abseits gelegenes Gebiet zu sprechen kommen, so geschieht dies deshalb in ausführlicher Weise, weil es gerade die Mondblindheit oder periodische Augenentzündung

Tabelle 3. *Schwer geschädigte Augen. Ablatio retinae, absolute Glaukome usw.*

Nr.	Name und Diagnose		Albumin	Globulin			
				α_1	α_2	β	γ
1.	Bernhard N.	Se	55,2	5,8	9,8	14,2	14,9
	Ablatio retinae	KW	69,7	6,1	4,5	8,2	11,7
2.	Margrit B.	Se	44,9	7,4	11,1	11,7	24,8
		KW	64,6	6,9	4,0	8,8	15,3
3.	Krishnaswamy	Se	43,5	4,9	10,1	11,3	30,1
	Ablatio retinae	KW	65,6	7,6	5,1	9,2	12,2
4.	Viktor Z.	Se	53,7	5,2	11,8	10,5	18,8
	Luxatio lentis	KW	77,3	5,7	2,8	8,0	6,3
5.	Germaine S.	Se	46,7	8,5	13,9	12,5	18,4
	Absol. Glaukom	KW	56,8	7,8	10,8	12,2	12,2
	Mittelwerte	Se	49,0*	6,4	11,3**	12,0***	21,4**
		KW	67,0	6,8	5,6	9,3	11,7

* Differenz mit 99,9% signifikant.

** Differenz mit 99,0% signifikant.

*** Differenz mit 95,0% signifikant.

Tabelle 4.

Nr.	Name und Diagnose		Albumin	Globulin			
				α_1	α_2	β	γ
1.	R. B. Pleuritis exsudativa	Se	43,8	5,9	15,3	11,5	23,5
		Exs ¹	47,3	6,5	12,5	9,8	23,3
2.	R. R. Kniegelenkerguß	Se	54,6	3,5	10,3	10,4	21,2
		Exs	56,0	3,4	7,0	9,4	24,4
3.	R. W. Cantharidenblase	Se	59,1	3,0	8,1	11,4	18,4
		Exs	67,0	3,5	4,8	10,5	14,4
4.	R. B. Cantharidenblase	Se	63,5	4,1	7,2	11,6	13,6
		Exs	60,0	4,4	5,9	8,8	20,3
5.	W. Sch. Cantharidenblase	Se	46,9	6,5	12,6	11,9	22,1
		Exs	47,7	7,1	11,3	10,7	23,3

¹ Exsudat.

der Pferde (p. A.) war, die uns das ätiologische Problem der Uveitis in seltener Klarheit vor Augen geführt hat und damit, wie eingangs erwähnt, zu einer Art klinischem Modellversuch unserer ganzen Arbeit geworden ist. Es bot sich uns Gelegenheit, diese Frage an Pferden der Kuranstalt der EMPFA eingehend abzuklären¹.

Es ist unzweifelhaft das Verdienst HEUSSERS (1948a, b), als erster auf die Leptospiärenätiologie der p. A. der Pferde hingewiesen zu haben und dies auch durch ein großes und sorgfältig untersuchtes klinisches Material belegt zu haben. Inzwischen sind verschiedene Arbeiten zum selben Thema erschienen, die wir hier aber nicht alle wieder erwähnen, sondern auf unsere kürzlich an anderer Stelle erschienene ausführliche

¹ Ich möchte an dieser Stelle die Mitarbeit von Major J. LÖHRER bestens verdanken, ohne dessen Hilfe diese Arbeit nicht hätte durchgeführt werden können.

Studie verweisen möchten (WITMER und Mitarbeiter 1953). Wir wollen uns hier auch darauf beschränken, nur die wesentlichsten Punkte und Resultate unserer Untersuchungen wiederzugeben und einige neu hinzugekommene Daten einzuflechten.

Uns verblüffte von Anfang an die von verschiedenen Autoren vor uns schon festgestellte Tatsache, daß der Agglutinationstiter gegen Leptospiren im Kammerwasser der kranken Pferde oft um ein vielfaches höher war als im Serum. Einzelne Autoren, vor allem HEUSSER (1948 b) wiesen darauf hin, daß gerade dieser Befund für die Diagnose der Leptospirose beweisend sei. Doch wurde diese Behauptung nicht weiter belegt. Wir wissen nun, daß zwar das entzündliche Kammerwasser recht eiweißreich sein kann, daß es aber sicher die Serum-eiweißwerte nicht überschreiten wird. Wir wissen andererseits, daß fast alle Immunkörper γ -Globuline sind. Es galt daher wiederum die absolute Menge der γ -Globuline in Serum und Kammerwasser zu bestimmen, zueinander und zu den respektiven Titerhöhen in Beziehung zu setzen und aus den Ergebnissen die Schlüsse zu ziehen. Diese Untersuchungen sind am Pferd besonders gut durchzuführen, da uns hier reichlich Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht.

In Vorversuchen haben wir zunächst bestätigt, daß die Agglutinine gegen Leptospiren, wie die in der Hämagglutination nach MIDDLEBROOK und DUBOS beteiligten Antikörper, γ -Globuline sind. Dies trifft auch zu für die Antikörper des Pferdes gegen Schweinerotlaufbacillen, welches System wir ebenfalls in unsere Versuche einbezogen haben. Wir werden uns also in unseren Berechnungen wieder auf die absolute γ -Globulinmenge als Maßzahl beziehen. Um aber die hier eventuell unterlaufenden Fehler sicher auszuschalten, haben wir an 2 leptospirenkranken Pferden zusätzlich noch einen Doppelimmunisierungsversuch mit Schweinerotlaufbacillen durchgeführt, worauf wir weiter unten zu sprechen kommen werden.

Welche Resultate haben nun unsere Versuche an leptospirenkranken Pferden gezeitigt?

1. *Klinisches Bild und Allgemeininfektion.* Bei der p. A. der Pferde handelt es sich um eine subakute oder akute, selten mehr chronische Iridocyclitis, die sich manifestiert durch ausgesprochene Lichtscheu und Schmerzen, sowie starke ciliare Injektion. Oft besteht im Anfall ein Hypopyon, in späteren Stadien treten meist leichte diffuse Hornhauttrübungen mit oberflächlicher Vascularisation, immer auch hintere Synechien und — in schweren Fällen fast regelmäßig — eine Cataracta complicata auf. Die Entzündung hat ausgesprochen rezidivierenden Charakter. Das Pferd ist während der Anfälle arbeitsunfähig und trägt immer mehr oder weniger starke Funktionsstörungen davon. Meist kommt es nach mehreren Schüben, oft aber auch schon nach dem

ersten Anfall, zur totalen Erblindung infolge Katarakt oder Phthisis des einen, seltener auch beider Augen.

LÜBERS (1953) hat nun, in Fortsetzung der Arbeiten GILBERTS (1951, 1952a, b) den Versuch unternommen, die p. A. der Pferde in Parallele zu setzen zur sog. Ophthalmia lenta oder rezidivierenden Hypopyoniritis des Menschen. Er hat bei dieser Erkrankung auch in 3 von 13 Fällen Agglutinine gegen Leptospiren gefunden und spricht daher die Vermutung aus, daß hier Leptospiren ätiologisch eine Rolle spielen könnten. Die Ophthalmia lenta des Menschen, auf die wir im Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprechen kommen wollen — unterscheidet sich zunächst aber klinisch ganz eindeutig von derjenigen Form der Uveitis, die inzwischen als Leptospirenuveitis bereits zu einem festen Begriff geworden ist und durch GSELL, REHSTEINER und VERREY (1946) später DORET und RÖHM (1951), CIMBAL (1951), REIMER (1953) PAGANI (1948/50), OTTO (1952), GSELL (1952) und schließlich ALEXANDER (1952) genau beschrieben wurde. Diese Uveitis ist immer eine ausgesprochen chronische, schleichende Erkrankung, die meist in den vorderen Abschnitten des Auges nur zu geringen Veränderungen führt, dagegen regelmäßig einhergeht mit membranartigen Glaskörpertrübungen, die so typisch sein sollen, daß man hieraus allein schon die Diagnose stellen könne. Sie weist eher gutartigen Charakter auf, heilt meist von selbst langsam aus und führt selten zu schwereren Funktionsstörungen. Die Beschwerden während des ganzen Krankheitsverlaufes sind gering, es ist also eine benigne Erkrankung, wie ja überhaupt die Leptospiren, mit Ausnahme der WEILSchen Form, beim Menschen keine bösartigen Erkrankungen hervorrufen. ALEXANDER (1952) beschreibt eine Laboratoriumsinfektion beim Menschen, wo es nach conjunctivaler Infektion zunächst zu einer unklaren Allgemein-erkrankung kam und erst 51 Tage später zu einer Iritis. Aus dem Kammerwasser konnten Leptospiren gezüchtet werden. Die Leptospirenuveitis des Menschen läßt sich also mit derjenigen der Pferde nicht vergleichen. Beim Pferd handelt es sich zweifellos um eine maligne Erkrankung, die immer zu schweren Schädigungen führt und deshalb von nicht geringer wirtschaftlicher Bedeutung ist.

Die eigentliche Erstinfektion, die Invasion des Organismus durch die Leptospiren scheint nun aber beim Pferde stumm zu verlaufen oder zum mindesten sehr wenig krankhafte Veränderungen zu verursachen, so daß diese nur sehr selten erfaßt und jedenfalls nie als Leptospirose erkannt werden. Wir sehen ein durchaus differentes Verhalten der Leptospiren gegenüber dem Menschen. Hier führt vor allem die Allgemeininfektion zur manifesten Erkrankung (Meningitis, Lebererkrankungen), während die Spätinfektion der Augen relativ geringe Beschwerden zu verursachen scheint. Während beim Menschen

die Leptospireninfektion und im speziellen die Leptospirenuveitis recht selten ist — so haben wir z. B. hier in Bern, einer allerdings als leptospirenfrei bekannten Gegend, erst eine einzige bereits in Abheilung begriffene Uveitis gesehen, trotzdem wir seit Jahren systematisch danach suchen — scheint die p. A. bei den Pferden relativ häufig zu sein. In einem Zeitraum von 10 Monaten haben wir nur innerhalb der Kuranstalt der EMPFA in Bern (wo wir nur die Armeepferde erfassen) 27 Fälle von Augenerkrankungen beobachten und untersuchen können. Es hat sich uns deshalb die Frage nach der Allgemeinfektion und dem Durchseuchungsgrad mit Leptospiren direkt aufgedrängt. Unsere Pferde stammen heute zum größten Teil aus Hannover, und wir konnten nun feststellen, daß bei den frisch importierten Pferden die Infektion mit *L. grippotyphosa* eindeutig vorherrschte, während bei den Tieren, die schon längere Zeit in unserem Lande weilten auch Infektionen mit *L. pomona* vorkamen. Nun hat schon HEUSSER (1948 b) seinerzeit gezeigt, daß in der Schweiz die *L. pomona*, namentlich im Osten des Landes, recht häufig auftritt, und zu Erkrankungen von Mensch und Tier führt. Die *L. grippotyphosa* ist dagegen eher selten und ist vorwiegend im Seeland anzutreffen; es ist aber bekannt, daß z. B. in Deutschland gewisse Gebiete durch sie verseucht sind. Es war daher anzunehmen, daß die Pferde bereits infiziert in unserem Lande ankommen. Wir haben infolgedessen bei 84 frisch importierten 4- bis 5jährigen Remonten, ausnahmslos augengesunden und auch sonst nicht krank erscheinenden Tieren Serum zur Agglutination entnommen. Dabei fanden wir zu unserer eigenen großen Überraschung bei 24 Pferden — also 29% oder fast einem Drittel — einen signifikanten Titer von 1:400 und mehr, der sich auf die verschiedenen Leptospirenarten wie folgt verteilte: *L. grippotyphosa* 18, *L. Sejro* 4, *L. pomona* 2. Daneben hatten noch 13 weitere Pferde einen Titer von 1:200. Wir fanden bei keinem dieser Pferde krankhafte Augenveränderungen und müssen hieraus den Schluß ziehen, daß offenbar die Durchseuchung eine viel größere ist als allgemein vermutet. Wie groß der Prozentsatz ist, der nun zu einem späteren Zeitpunkt Augenerscheinungen zeigen wird, können wir nicht sagen, da die Beobachtungszeit noch zu kurz ist. Wir wissen auch nicht, welche zusätzlichen Faktoren nötig sind, um eine Augenentzündung zum Ausbruch zu bringen. Wir haben die auf Grippotyphosa und Pomona agglutinierten Pferde nach Ablauf von 6 Wochen noch einmal untersucht und dabei in 3 Fällen ein leichtes Absinken des Titers, bei 3 Fällen ein Ansteigen, und bei den übrigen 14 eine unveränderte Titerhöhe gefunden. Es ist möglich und sogar sehr wahrscheinlich, daß die Mehrzahl dieser Pferde ihre Infektion überwinden und nie augenkrank wird. Wir müssen hier Parallelen zum Menschen ziehen, wo wir ja auch sehen, daß nur ein verschwindend

kleiner Prozentsatz der Granulomträger oder der Patienten mit chronischer Tonsillitis an einer Uveitis erkranken und daß dies in vermehrtem Maße noch für die Tuberkulose gilt, bei der wir eine intensive Durchseuchung der ganzen Bevölkerung annehmen müssen.

2. Die Ergebnisse der *Elektrophorese* von Serum und Kammerwasser der mondblindten Pferde wurde von uns schon an anderer Stelle kurz besprochen, so daß wir hier nur einige wichtige Zahlen wiedergeben wollen. Wir fanden nämlich wiederum dieselben Verhältnisse wie bei

Tabelle 5.

	Pferd Nr.		Albumin	Globulin				
				α_1	α_2	β	γ	
1.	176+51	Se	40,2	4,6	13,8	20,1	21,5	
		KW	40,8	8,0	6,5	19,4	25,3	
2.	177+51	Se	41,8	8,4	10,7	20,0	20,2	
		KW	47,3	8,1	5,7	19,1	20,9	
3.	937+50	Se	37,3	8,9	13,0	20,1	20,7	
		KW	31,9	17,0	21,3	19,2	10,6	
4.	397+52	Se	35,0	5,9	17,2	23,4	18,5	
		KW	45,1	4,2	10,0	9,2	8,1	
5.	833+51	Se	39,5	4,9	17,1	19,1	19,4	
		KW	51,0	3,1	10,1	19,2	16,6	
6.	181+49	Se	46,4	6,6	9,5	18,0	19,5	
		KW	52,7	4,3	5,3	12,0	25,8	
7.	888+48	Se	36,1	4,7	14,9	20,4	23,9	
		KW	46,0	10,5	11,1	16,1	16,3	
8.	397+52	Se	42,1	5,1	15,5	20,5	16,8	
		KW	44,3	7,1	6,2	14,2	28,2	
9.	Orb	Se	40,8	6,5	10,8	21,7	20,2	
		KW	56,6	6,9	4,9	16,6	15,0	
10.	947+51	Se	35,1	9,0	12,2	20,7	19,6	
		KW	43,1	5,2	8,6	24,1	19,0	
11.	157+51	Se	39,2	9,0	14,6	13,1	24,0	
		KW	51,3	5,2	7,7	16,7	19,2	
12.	1151+49	Se	40,3	5,7	13,0	17,7	23,3	
		KW	52,2	5,5	6,7	18,8	16,8	
13.	878+51	Se	49,1	5,4	10,7	15,1	19,8	
		KW	51,9	6,5	7,6	18,1	15,8	
14.	1144+49	Se	39,6	8,2	7,5	17,7	27,0	
		KW	57,8	3,4	2,2	11,0	25,6	
15.	186+51	Se	49,1	5,2	15,9	14,9	14,6	
		KW	64,7	6,7	5,7	8,6	14,3	
16.	8+52	Se	31,9	4,2	15,5	18,9	21,5	
		KW	55,1	2,9	8,4	13,4	20,2	
17.	186+52	Se	45,6	3,8	7,5	20,6	22,5	
		KW	68,5	4,1	10,4	6,2	10,8	
18.	198+52	Se	32,5	2,9	15,9	26,3	22,4	
		KW	43,0	1,5	6,3	27,0	22,2	
	Mittel- werte	Se KW	40,0* 50,0	6,1† 5,0	13,0* 8,0	19,3** 16,0	22,3*** 18,4	

* Differenz mit 99,9% signifikant.

** Differenz mit 99,0% signifikant.

*** Differenz mit 98,0% signifikant.

† Differenz nicht signifikant.

der menschlichen Uveitis: im Kammerwasser tritt Albumin signifikant vermehrt auf, während die α_2 -, β - und γ -Globuline deutlich vermindert sind (s. Tabelle 5). Auch diese Verschiebungen erklären sich am leichtesten durch die verschiedenen Molekulargrößen und Formen der Proteinmoleküle. Auch bei sehr hohen Agglutinationstitern im Kammerwasser konnten wir keine Vermehrung der γ -Globuline nachweisen, weshalb wir annehmen müssen, daß die noch relativ grobe physikalische Methode der Papierelektrophorese die Antikörper nicht quantitativ zu erfassen vermag. Auf der anderen Seite konnten wir auch keine Abhängigkeit des Kammerwassertiters von der cellulären Reaktion feststellen (s. Tabelle 5).

3. *Eiweiß- und γ -Globulingehalt des Kammerwassers* und Höhe des Agglutinationstiters sind in den folgenden Tabellen 7 und 8 zusammengestellt. Wir finden in Stab 1 die Gesamteiweißwerte von Serum und Kammerwasser, in Stab 2 die absoluten γ -Globulinmengen in Serum und Kammerwasser, in Stab 3 die Verhältniszahl, d. h. eine Zahl, die uns angibt, wie viel mal mehr γ -Globulin im Serum vorhanden ist. In Stab 4 stehen sich die effektiven Titer in Serum und Kammerwasser gegenüber und schließlich haben wir in Stab 5 die „relativen Titer“ oder Sollwerte für das Kammerwasser berechnet. Das ist der Titer, wie er eigentlich entsprechend dem γ -Globulingehalt gefunden werden sollte, wenn man annimmt, daß alle Antikörper nur aus dem Blute stammen.

Um dieses System der Sollwerte zu überprüfen, haben wir zunächst an 4 gesunden Augen mit negativem Titer im ersten Kammerwasser den Titer und Eiweißgehalt im zweiten Kammerwasser bestimmt. Beim Pferde Adiutrix handelt es sich um eine natürliche Infektion, während wir das Pferd Eleanor mit formolabgetöteten *L. pomona* experimentell immunisiert haben. Wir sehen aus Tabelle 6, daß der Antikörpertiter recht genau dem errechneten Sollwert entspricht.

Tabelle 6.

Name	Gesamteiweiß		γ -Globuline		Ver- hältnis- zahl	Agglutinations- titer		Sollwerte für KW II
	Se	KW	Se	KW		Se	KW II	
Adiutrix	5,42	1,4	1,12	0,18	6	1:400	1:80	1:65
Eleanor 8. 9.	5,78	0,36	1,43	0,09	16	1:1600	1:80	1:100
Eleanor 24. 9.	7,0	0,1*	—	—	70	1:800	1:8	1:11
Annabelle	7,39	1,56	0,88	0,29	3	1:1600	1:160	1:530

* Gesamteiweißgehalt im Kammerwasser bestimmt nach FÜHR.

Die Tabelle 7 (Abb. 2) umfaßt nun dieselben Fälle wie Tabelle 5. Von den 27 untersuchten Pferden zeigten 18 die erwähnte Titerdifferenz, die in einzelnen Fällen recht beträchtlich sein kann. Nicht nur sind die Titer wesentlich höher als dem γ -Globulingehalt entspricht, sondern sie sind meist auch absolut höher als die Serumwerte. Ja,

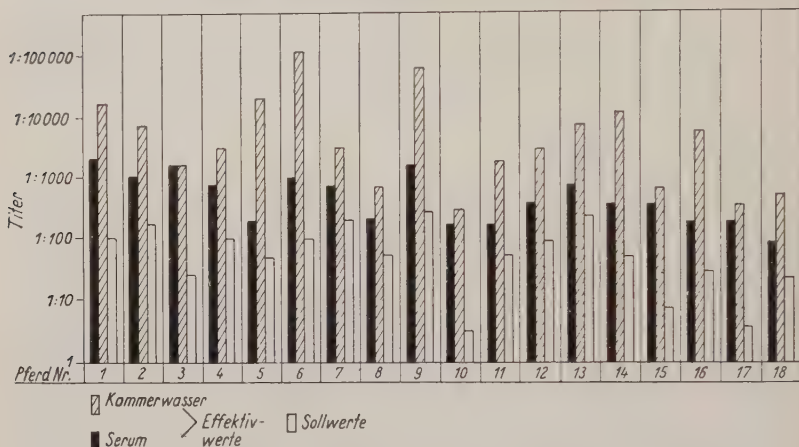


Abb. 2. Agglutinationstiter in Serum und Kammerwasser.

nicht selten ist der Unterschied so erstaunlich hoch, daß man daraus den Schluß ziehen könnte, daß ein großer Teil der Antikörper des Blutes aus dem entzündeten Auge stammt (s. GOLDMANN und WITMER 1954).

Tabelle 7.

	Pferd Nr.	Gesamt- eiweiß		γ -Globulin		Ver- hält- nis- zahl	Agglutinations- titer		Sollwert
		Se	KW	Se	KW		Se	KW	
1.	176+51	6,8	0,28	1,46	0,07	20	1:2000	1:16000	1:100
2.	177+51	5,4	1,06	1,09	0,02	5	1:1000	1:8000	1:200
3.	937+50	5,9	0,16	1,24	0,02	60	1:1600	1:1600	1:25
4.	397+52	5,1	0,52	0,95	0,12	7	1:800	1:3200	1:100
5.	833+51	4,5	1,5	0,87	0,24	4	1:200	1:20000	1:50
6.	181+49	6,1	0,85	1,2	0,22	6	1:1000	1:128000	1:160
7.	888+48	6,7	2,22	1,6	0,37	4	1:800	1:3200	1:2000
8.	397+52	7,0	1,35	1,18	0,38	3	1:200	1:800	1:60
9.	Orb	5,7	1,2	1,14	0,18	6	1:1600	1:64000	1:270
10.	947+51	6,4	0,13	1,25	0,02	60	1:200	1:320	1:3
11.	157+51	6,5	2,83	1,56	0,55	3	1:200	1:2000	1:60
12.	1151+49	7,5	2,9	1,74	0,48	4	1:400	1:3200	1:100
13.	878+51	6,8	2,72	1,34	0,43	3	1:800	1:8000	1:260
14.	1144+49	6,8	1,13	1,83	0,29	6	1:400	1:12800	1:60
15.	186+51	6,8	0,17	1,0	0,02	50	1:800	1:800	1:8
16.	8+52	5,6	1,55	1,65	0,28	6	1:200	1:6400	1:30
17.	198+52	6,4	1,44	1,45	0,32	4	1:100	1:640	1:25

Der Vollständigkeit halber müssen wir hier noch die restlichen 9 Pferde erwähnen, die nicht in Tabelle 7 figurieren (s. Tabelle 8).

Tabelle 8.

Name	Ver- hältnis- zahl	Agglutinationstiter		Soll- wert	Bemerkung
		Se	KW		
Lerna 714+52	I:—* II:20	1:400	I:neg. II:1:2	— 1:100	I. Schub ?
Deochara 377+52	I:—* II:5	1:1600	I:neg. II:1:100	— 1:300	1. Schub
En Avant 975+49	80	1:6400	1:800	1:70	1. Schub
Lecanora 747+52	—*	1:800	1:640	—	1. Schub
Beira 125+52	—*	neg.	neg.	—	traumatische Veränderung
Amaya 80+52	120	1:400	neg.	1:3	Keratitis
Bogud 301+49	4	1:200	1:100	1:50	einseitige Cataract
Elgon 1128+49	90	1:1600	1:400	1:20	einseitige Cataract
Kriegsruf 1028+48	20	1:500	1:100	1:25	einseitige Cataract

* Eiweißgehalt des Kammerwassers zu gering.

Die Nr. 1—4 sind, dem Serومتiter nach, sehr wahrscheinlich ganz frische Entzündungen, erste hämatogene Metastasen im Auge. Die lokale Antikörperbildung hat nicht oder nur in geringem Maße eingesetzt. Die Nummern 5 und 6 zeigen beide eher ein atypisches klinisches Bild, so daß schon hieraus an der Leptospirenätiologie der Erkrankung gezweifelt werden kann. Die Nummern 7—9 schließlich, sind Pferde mit einseitiger Cataract und zum Teil Phthisis, also mit Zeichen der abgelaufenen p. A. am einen Auge. Sie zeigten alle Reizerscheinungen am zweiten Auge. Das untersuchte Kammerwasser stammt von der zweiten Seite und zeigt einen positiven Titer, der auch höher ist als der Sollwert, allerdings aber nicht absolut höher als der Serumwert.

Zusammenfassend fanden wir also bei 27 Fällen von auf p. A. verdächtigen Augenerkrankungen in 25 Fällen entweder signifikante Serum- oder sehr hohe Kammerwassertiter gegen die beiden Leptospiarten grippotyphosa und pomona. (Im gleichen Zeitraum kamen in der Kuranstalt außer 2 Verletzungen nur noch 1 Fall einer endogenen Augenentzündung, welche eine metastatische Streptokokkeniritis betraf, zur Beobachtung.) Man muß also annehmen, daß die Leptospirose, wenn nicht die einzige, so doch unbestritten der Hauptgrund der Augenerkrankungen beim Pferde ist. In einer kleinen Zahl von

Pferden haben wir Parallelbestimmungen auf Bang, sowie den von KLINGLER (1953) kürzlich als Brucelle erkannten Erreger der Gemsblindheit, durchführen lassen, worüber an anderer Stelle bereits berichtet wurde (WITMER et al 1953b). In nur 3 Fällen fand sich ein schwach positiver Seruntiter, die übrigen waren negativ. In keinem Falle ließ sich im Kammerwasser ein positiver Titer erheben. Auch Rossi (1952a, b) hat in einer großen Zahl augenkranker Pferde Serum auf Brucellen agglutinieren lassen, ohne je positive Befunde erhalten zu haben.

4. *Ergebnisse der Doppelinfektion mit Schweinerotlauf.* Um die Frage abzuklären, ob die im Kammerwasser nachweisbaren Antikörper eventuell doch aus dem Blute stammen und infolge der entzündlichen Veränderungen im Auge vielleicht in vermehrtem Maße absorbiert und wieder ausgeschwemmt würden, haben wir an zwei leptospirenkranken Pferden einen zweiten Antikörper gegen Schweinerotlaufbacillen erzeugt. Die Inoculation erfolgte mit steigenden Dosen (10—50 cm³) lebender Kulturen in wöchentlichen Abständen, bis der Seruntiter eine dem Leptospirentiter annähernd proportionale Höhe erreicht hatte. In diesem Moment wurden beide Augen punktiert, wobei das erste, und nach Ablauf von 20 min auch das zweite Kammerwasser gewonnen wurde. In sämtlichen Kammerwasserproben und im Serum wurden nun einerseits die Titer gegen Leptospiren und Schweinerotlauf und andererseits elektrophoretisch die γ -Globuline bestimmt. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle 9 zusammengestellt. Hierbei ist zu bemerken, daß beim zweiten Pferde (Adiutrix) das eine Auge keine krankhaften Veränderungen zeigte, so daß hier der Eiweißgehalt nicht elektrophoretisch bestimmt werden konnte. Wir haben ihn nach der von J. FÜHR 1953 beschriebenen Methode durch Ausfällung mit Amidoschwarz 10 B Bayer und nachheriger Auflösung in NaOH durch Colorimetrie bestimmt und beziehen uns nun statt auf den absoluten Globulingehalt auf den Gesamteiweißgehalt. Auch die Schweinerotlaufantikörper sind nun ihrerseits wieder ein Maß für die Menge der aus dem Blute stammenden Immunkörper. Sie ergeben uns ein zweites Bezugssystem, auf das wir die Titerhöhen der Leptospirenantikörper beziehen können.

Stellen wir die Resultate dieser Versuche tabellarisch zusammen, so wollen wir zunächst einmal betrachten, wie sich Leptospiren- und Schweinerotlaufantikörper verhalten, wenn wir sie auf den γ -Globulingehalt beziehen (s. Tabelle 9).

Wir finden beim Pferd *Orb*, daß im Kammerwasser bei 3 von 8 Bestimmungen (fette Zahlen) der Schweinerotlauftiter etwas höher ausfällt als er sollte. Allerdings sind die Unterschiede nicht zu vergleichen mit den Verhältnissen, wie wir sie für die Leptospiren-

Tabelle 9.

Datum	Pferd	Material	Ver- hältnis- zahl	Effektiver Titer L. Pomona	Agglutina- tionstiter Schweine- rotlauf	Sollwerte	
						L. Po- mona	Schweine- rotlauf
11. 12.	Orb KW	Se		1:800	1:320		
		KW o. d. I	60	1:4000	1:20	1:130	1:5
		KW o. d. II	8	1:2000	1:64	1:1000	1:40
		KW o. s. I	10	1:8000	1:10	1:800	1:32
		KW o. s. II	10	1:16000	1:20	1:800	1:32
26. 12.	Orb	Se		1:16000	1:512		
		KW o. d. I	60	1:2000	1:32	1:270	1:8
		KW o. d. II	5	1:1000	1:128	1:3000	1:100
		KW o. s. I	40	1:15000	1:64	1:400	1:12
		KW o. s. II	2	1:32000	1:64	1:8000	1:256
1. 6.	Adiutrix	Se		1:400			
		KW o. d. I		neg.			
		KW o. d. II		1:80		1:65	
17. 7.	Adiutrix	Se		1:200	1:2000		
		KW o. d. I	43	1:400	1:8	1:5	1:46
		KW o. d. II	3	1:1280	1:256	1:64	1:660
		KW o. s. I	700	neg.	neg.	neg.	1:3
		KW o. s. LL	140	neg.	1:4	1:1	1:50

titer antreffen, wo die Differenzen in allen Fällen viel deutlicher sind. Nur eine Ausnahme finden wir hier, und diese betrifft das zweite Kammerwasser des rechten Auges des Pferdes Orb vom 26. 12. 52, wo unser Sollwert höher ausfällt als der effektive Titer. Diese Differenz werden wir später noch einmal antreffen und diskutieren. Beim Pferd Adiutrix finden wir im Vorversuch im zweiten Kammerwasser des gesunden Auges ein unseren Berechnungen entsprechendes Resultat (s. Tabelle 6). Beim Doppelinfectionsversuch zeigen sich hier noch klarere Verhältnisse als beim Pferd Orb, indem nun immer der Schweinerotlauf-titer wesentlich niedriger ausfällt, während der Leptospirentiter des kranken Auges viel höher liegt. Im gesunden Auge können wir auch im zweiten Kammerwasser keine Leptospirenantikörper mehr nachweisen infolge des geringen Eiweißgehaltes und des inzwischen abgesunkenen Seruntiters.

Beziehen wir uns nun bei der Berechnung der Sollwerte statt auf den γ -Globulingehalt auf den effektiv erhobenen Schweinerotlauf-titer, als ein Maß der aus dem Blute stammenden Antikörper, so liegen die Dinge noch anders. Nur im Falle des zweiten Kammerwassers des rechten Auges des Pferdes Orb (26. 12.) sehen wir auch hier einen zu niedrigen Leptospirentiter. Unserer Ansicht spricht dieser Befund aber auch dafür, daß die Antikörper, die wir im Kammerwasser nachweisen, nur zu einem geringen Teile aus dem Blute stammen. Sie wurden hier bei der ersten

Punktion entfernt und konnten nicht rasch genug nachgeliefert werden. Ein gerade umgekehrtes Verhalten finden wir im anderen Auge, wo wir im zweiten Kammerwasser nicht ein Absinken, sondern sogar noch ein Ansteigen des Titers beobachten können. Dieses Auge wies die schwereren entzündlichen Veränderungen auf, und hier war offenbar die Antikörperproduktion sehr groß, so daß es bei der Neubildung des Kammerwassers nach der ersten Punktion zu einer Ausschwemmung der lokalen Antikörper gekommen ist. Beim Pferd *Adiutrix* liegen die Verhältnisse deshalb besonders günstig, weil es uns hier gelungen ist, im Serum einen höheren Titer gegen Schweinerotlauf zu erzeugen als gegen *Leptospiren*. Trotzdem ist dieser Titer im kranken Auge niedrig und erreicht auch im gesunden Auge nicht den Sollwert. Bezogen auf diese niedrigen effektiven Schweinerotlaftiter fallen die *Leptospirentiter* viel zu hoch aus (s. Tabelle 10).

Tabelle 10.

Datum	Pferd	Material	Ver- hältnis- zahl ¹	Effektiver Titer L. Pomona	Agglutina- tionstiter Schweine- rotlauf	Sollwert für L. Pomona- Titer
11. 12.	Orb	Se		1:8000	1:320	1:500
		KW o. d. I	16	1:4000	1:20	1:1600
		KW o. d. II	5	1:2000	1:64	
		KW o. d. I	32	1:8000	1:10	1:250
		KW o. d. II	16	1:16000	1:20	1:500
26. 12.	Orb	Se		1:16000	1:512	
		KW o. d. I	16	1:2000	1:32	1:1000
		KW o. d. II	4	1:1000	1:128	1:4000
		KW o. s. I	8	1:16000	1:64	1:2000
		KW o. s. II	8	1:320000	1:64	1:2000
17. 7.	<i>Adiutrix</i>	Se		1:200	1:2000	
		KW o. d. I	250	1:400	1:8	1:1
		KW o. d. II	75	1:1280	1:256	1:2
		KW o. s. I	—	neg.	neg.	neg.
		KW o. s. II	500	neg.	1:4	1:1

¹ Berechnet aus Serum- und KW-Titer gegen Schweinerotlauf.

Diese Versuche bestätigen also, soweit das mit unseren relativ ungenauen Methoden überhaupt möglich ist, unsere Auffassung, daß wir bei der p. A. der Pferde eine lokale Antikörperbildung im Auge anzunehmen berechtigt sind.

5. Wenn wir aber eine lokale Antikörperbildung annehmen, so muß lokal auch Antigen vorhanden sein, und infolgedessen drängt sich eigentlich die Frage der lokalen Behandlung dieser Augenerkrankung direkt auf. Es wurde an anderer Stelle bereits ausführlicher darüber berichtet (WITMER und Mitarbeiter 1953).

Überblicken wir noch einmal kurz dieses Kapitel der Pferdeleptospirose, so zeigt uns diese natürliche Infektion mit seltener Klarheit das Prinzip der lokalen Antikörperbildung. Die Vermutung, daß das Auge in einzelnen Fällen sogar der alleinige Antikörperproduzent sein könnte, drängt sich auf (s. GOLDMANN und WITMER 1954). In diesem Falle müßte allerdings noch eine ausgesprochene Organspezifität der Leptospiren für das Auge angenommen werden.

Zusammenfassung der I. Mitteilung.

Eine Übersicht über die neue Literatur zeigt uns, daß wir bis heute keine Möglichkeit einer ätiologischen Diagnostik der Uveitis besitzen.

Es wird die Frage aufgeworfen, ob nicht bei einer lokalen Entzündung im Auge, als der Stelle der Auseinandersetzung zwischen Antigen und Antikörper, eine vermehrte Antikörperbildung nachgewiesen und damit als ätiologisch-diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden könnte.

Die zum Zwecke des Vergleiches der in Serum und Kammerwasser erhobenen Antikörper-Titer durchgeführte Papierelektrophorese des entzündlichen Kammerwassers ergibt eine Abhängigkeit der prozentualen Verteilung der verschiedenen Proteinfractionen von der Schwere der Entzündung und damit von der Porengröße in der Blutkammerwasserschranke sowie von der Molekulargröße der Proteine.

Bestimmungen der Agglutinationstiter an Pferden mit Leptospiren-uveitis, zusammen mit der Elektrophorese des Serum und Kammerwassers und einem Doppelinfectionsversuch mit Schweinerotlaufbacillen zeigen deutlich, daß im entzündeten Auge Antikörper gebildet werden und im Kammerwasser nachgewiesen werden können.

Diese Ergebnisse zeigen uns einen Weg, der auch für andere Infektionen, sowohl im Tierexperiment, als auch klinisch am Menschen zur ätiologischen Diagnostik beschritten werden kann.

In der nachfolgenden zweiten Mitteilung sollen die Ergebnisse der experimentellen tuberkulösen Infektion am Kaninchen ausführlich besprochen werden.

Literatur.

ALEXANDER, A., A. BAER, J. R. FAIR, W. S. COCHENOUR jr., J. H. KING and R. H. YAGER: Leptospiral Uveitis. Arch. of Ophthalm. 48, 292—297 (1952). — BAURMANN, M.: Bemühungen um die ätiologische Klärung der Uveitiden. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. 1948, 152. — BELZ, A., R. SOHIER, H. MONTABONE et J. JUILLARD: La réaction d'hémagglutination type Middlebrook-Dubos dans les tuberculoses oculaires. Premiers résultats obtenus. Annales d'Ocul. 184, 586 bis 605 (1951). — BERENS, C., P. T. CONOLLY and G. H. CHAPMAN: Focal infection in diseases of the eye. 1 st. report of certain laboratory experiments Brit. J. Ophthalm. 18, 463 (1934). — BLUMENTHAL, G., u. A. ROHRSCHNEIDER: Die

Bewertung der KBR auf Tuberkulose für die Diagnose und Prognose der inneren Augenerkrankungen. *Z. Augenheilk.* **76**, 93 (1932). — BRAUN, R.: Die Bewertung der intracutanen Tuberkulinreaktion nach MANTOUX für die Erkennung tuberkulöser Augenerkrankungen. *Graefes Arch.* **124**, 182—190 (1930). — Fokalbedingte hyperergische Reaktion des Mesenchyms als Ursache von Retina- und Uveaerkrankungen. (Visceraler Rheumatismus des Auges.) *Graefes Arch.* **145**, 397—425 (1943). — Tuberkulose und Fokalinfection als Ursache der Iridocyclitis. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **113**, 9 (1948). — CIMBAL, O.: Chronische Leptospirose-Uveitis. *Ber. dtsh. ophthalm. Ges.* **1951**, 57. — DORET, M. u. A. RÖHM: Augenzusatzkomplikationen bei benignen Leptospirosen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **118**, 51—65 (1951). — D'ERMO, F.: Un nuovo dispositivo per elettroforesi su carta da filtro. „Il Policlinico“ **59** (1952). — FINE, M., and M. FLOCKS: Hemagglutination test of Middlebrook and Dubos in ocular tuberculosis. *Arch. of Ophthalm.* **50**, 163 bis 173 (1953). — FRIEDENWALD, J. S., and J. DESOFF: Value of the intracutaneous tuberculin test in the diagnosis of ocular tuberculosis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **57**, 148—157 (1935). — FRISCH, A. V., u. A. PILLAT: Zur Frage der tuberkulösen Ätiologie der Iridocyclitis und zur Ätiologie der „Iridocyclitis unbekannter Ursache“. *Graefes Arch.* **121**, 504—525 (1929). — FÜHR, J., u. O. HINZ: Eine einfache kolorimetrische Methode zur Liquoreiweißbestimmung. *Klin. Wschr.* **1953**, 153—155. — GILBERT, W.: Über Iridocyclitis, Chorioiditis und chronische Uveitis, über Tuberkulose und Streptomykose im Lichte der Herdinfection. In *Herdingfekt und Auge. Bücherei d. Augenarztes H.* **20**, 56—102 (1950). — Die Ophthalmia lenta als maligne Leptospirose des Auges. *Ber. dtsh. ophthalm. Ges.* **1951**, 57. — Zur Klinik, Ätiologie und Pathogenese der Ophthalmia lenta. *Fortschr. Med.* **70**, 139—140 (1952). — Arbeiten aus der Pathologie der Uveitis mit besonderer Berücksichtigung der Ophthalmia lenta. *Graefes Arch.* **152**, 399—412 (1952). — GOLDMANN, H.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag R. WITMER, Elektrophorese des Kammerwassers. *Ophthalmologica (Basel)* **123**, 280 (1952). — GOLDMANN, H. und R. WITMER: Antikörper im Kammerwasser. *Ophthalmologica (Basel)* **127**, 323—330 (1954). — GRASSMANN, W., K. HANNIG und M. KNEDEL: Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier. *Dtsch. med. Wschr.* **1951**, 333—336. — GSELL, O.: Leptospirose und Auge. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **120**, 449—469 (1952). — GSELL, O., K. REHSTEINER u. FL. VERREY: Iridocyclitis als Spätfolge von Leptospirose Pomona (Schweinehüterkrankheit). *Ophthalmologica (Basel)* **112**, 320—334 (1946). — HÄRTL, H. G., u. R. A. THIEL: Zur Ätiologie der chronisch-rezidivierenden Erkrankungen des Uvealtrakts. In *Herdingfekt und Auge. Bücherei d. Augenarztes* **20**, 144—163 (1950). — HALLERMANN, W.: Klinische Beobachtungen und tierexperimentelle Studien zur Frage einer zentralnervösen Steuerung der chronischen Entzündungen im Auge. *Graefes Arch.* **150**, 201—244 (1950). — HALLERMANN, W., und R. HEMMER: Liquor und Elektroenzephalogramm bei chronisch-rezidivierender Augenentzündung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **120**, 60—90 (1952). — HEUSSER, H.: Die periodische Augenentzündung, eine Leptospirose? *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **90**, 287—314 (1948b). — HEUSSER, H., O. GSELL, U. KANTER u. E. WIESMANN: Die periodische Augenentzündung der Pferde als Leptospiroseerkrankung. *Schweiz. med. Wschr.* **1948a**, 756—758. — KLINGLER, K.: Über die Gensblindheit und ihre Beziehungen zur Konjunktivitis infectiosa und zur Brucellose der Rinder und Schafe. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **95**, 201—228 (1953). — KYRIELEIS, W.: Die diskontinuierliche reversible Angiopathie bei Uveitis. *Graefes Arch.* **150**, 600—613 (1950). — LEITNER, St.: Bedeutung der Meynicke-Tuberkulosereaktion für die Diagnose und Prognose der Tuberkulose. *Schweiz. med. Wschr.* **1937**, 1140. — LEOPOLD, J. H., and

TH. G. DICKINSON: Antistreptolysin and Antihyaluronidase Titers in Uveitis. Trans. Amer. Acad. Ophthalm. a. Otol. **58**, 201—211 (1954). — LÜBBERS, P.: Serologische Untersuchungen zu der Frage der Leptospiärenätiologie der Ophthalmia lenta. Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 433—442 (1953). — MACLEAN, A. L.: Experimental iritis: the ocular reactions in rabbits sensitized to streptococcus viridans. Trans. Amer. Ophthalm. Soc. **72** (1936). — MARCHESANI, O.: Über rheumatische Entzündungen des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. **106**, 1—19 (1941). — Beiträge zum Problem der endogenen Augentzündungen. Graefes Arch. **148**, 187—215 (1948); **149**, 69—94, 545—561 (1949). — MEISNER, W.: Die Serodiagnostik der Tuberkulose. Zbl. Ophthalm. **15**, 729 (1926). — MIDDLEBROOK, G., and R. DUBOS: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extracts of tubercle bacilli. J. of Exper. Med. **88**, 521 (1948). — MÜLLER, H.: Zur Pathogenese der endogenen nicht eitrigen Uveitis. Ber. dtsh. ophthalm. Ges. **1949**, 113—116. — Zur Pathogenese der endogenen nicht eitrigen Uveitis, insbesondere zur Bedeutung der Infekallergie. Graefes Arch. **150**, 423—458 (1950). — MÜNICH, W.: Untersuchungen der Kammerwasserproteine des Kaninchens mittels der Papierelektrophorese. Graefes Arch. **154**, 50—57 (1953). — MYLIUS, K.: Rheumatismus und Auge. Sammlung der Rheumatismus, Bd. 22. Dresden: Theodor Steinkopff 1942. — NIEDERMEIER, S.: Quantitative Eiweißfraktionierung des Kammerwassers. Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 644—645 (1952). — OTTO, K. H.: Beobachtungen von Iridocyclitis beim Feldfieber. Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 27—33 (1952). — PAGANI, M.: Pathogénie des symptomes oculaires dans la leptospirose. Concil. Ophthalm. 1950. Acta **16**, 323—328 (1950). — PARADE, G. W.: Ausführungen zur klinischen Pathologie der Fokalinfection. In Herdinfekt und Auge. Bücherei d. Augenarztes **20**, 1—33 (1950). — REIMER, L.: Die typische Augenerkrankung nach Leptospiäreninfektion. Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 442—452 (1953). — REISER, K. A.: Der diagnostische Wert der Tuberkulose-Serumreaktionen für die Augentuberkulose. Graefes Arch. **145**, 275—282 (1943). — Die Probleme der intraokularen Tuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. **112**, 1—12 (1947). — Zur Frage der intraokularen Ausbreitung der tuberkulösen Infektion. Ber. dtsh. ophthalm. Ges. **1948**, 166—171. — Die histologischen Erscheinungsformen der tuberkulösen Iritis. Ber. dtsh. ophthalm. Ges. **1949**, 105—108. — RIEHM, W.: Unter welchen Bedingungen schließen sich eine Lungenphthise und eine floride, tuberkulöse Augenerkrankung gegenseitig aus? Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 468—476 (1953). — ROHRSCHEIDER, W., u. H. REINERS: Die Bewertung des Lungenbefundes bei tuberkuloseverdächtigen Augenkrankheiten. Klin. Mbl. Augenheilk. **96**, 778—786 (1939). — Diagnose der Augentuberkulose. Klin. Mbl. Augenheilk. **99**, 682 (1937). — Der Augenhintergrund bei Lungentuberkulose. Ber. dtsh. ophthalm. Ges. **1948**, 172—174. — Augenerkrankungen bei aktiver chronischer Tuberkulose anderer Organe. Graefes Arch. **150**, 592—599 (1950). — ROSSI, P.: Fluxion périodique du cheval et brucellose. Bull. Acad. Vét. France **1952**, 337—342. — ROSSI, P., et B. KOLOCHINE: Leptospirose et fluxion périodique. Les Cahiers de Méd. Vét. **25** (1952). — SALLMANN, L. v.: Cytological and bacteriological studies of the aqueous humor in uveitis. Arch. of Ophthalm. **46**, 4—13 (1951). — SANO, S.: The use of Middlebrook-Dubos reaction in Ophthalmology. Acta Soc. ophth. jap. **56**, 1273—1277 (1952). — SCHIECK, F.: Tuberkulöse Infektion und Augenleiden. Beih. z. Z. Tbk. **48** (1932). SIEGMUND, H.: Die Problematik der Lehre von der Fokalinfection unter den Gesichtspunkten der Korrelationspathologie. In Herdinfekt und Auge. Bücherei d. Augenarztes **20**, 33—55 (1950). — TAAMS, G.: Serologische Reaktionen bei Streptokokkeninfektionen in der Augenheilkunde (Holländisch). Nederl. Tijdschr. Geneesk. **96**, 2342—2348 (1952). — THIEL, R.: Fortschritte der augenärztlichen

Tuberkulindiagnostik. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **110**, 177—190 (1944). — Conteben bei tuberkulösen Augenerkrankungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **115**, 624—654 (1949). — URBANEK, J.: Die Bedeutung der Tuberkulose für die entzündlichen Erkrankungen des Uvealtraktes. *Abh. Augenheilk.* **1929**. — VERREY, FL.: Clinique de l'humeur aqueuse pathologique. Neuchâtel: Delachaux & Niestlé S. A. 1954. — WERDENBERG, E.: Beurteilung und Behandlung der Augentuberkulose. Beilageh. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **94** (1935). — WITMER, R.: Elektrophorese pathologischen menschlichen Kammerwassers. *Experientia* (Basel) **7**, 347 (1951). — Weitere Erfahrungen mit PAS. *Ophthalmologica* (Basel) **121**, 80—86 (1951). — Die Hämagglutination nach MIDDLEBROOK-DUBOS und die Serum-Elektrophorese bei Augenerkrankungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **122**, 641—654 (1953). — WITMER, R., J. LÖHRER u. E. WIESMANN: Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der periodischen Augenentzündung des Pferdes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* **95**, 419—439 (1953). — WITMER, R.: Periodic Ophthalmia in horses. *Amer. J. Ophthalm.* **243**—253 (1954). — WOODS, A. C.: The problem of ocular tuberculosis. *Amer. J. Ophthalm.* **21**, 366—383 (1938). — Focal infection. *Amer. J. Ophthalm.* **25**, 1423—1442 (1942). — WOODS, A. C.: A clinical study of streptococcus bacterial hypersensitivity in nongranulomatous uveitis. *Concil. Ophthalm. Acta* **16**, 303—315 (1950). — WOODS, A. C., and J. S. CUYTON: Role of sarcoidosis and brucellosis in uveitis. *Arch. of Ophthalm.* **31**, 469 (1944). — WOODS, A. C., L. JACOBS, R. M. WOOD and M. K. COOK: A study of the role of toxoplasmosis in adult chorioretinitis. *Amer. J. Ophthalm.* **37**, 163—177 (1954). — WUNDERLY, CH., et B. CAGIANUT: Electrophorèse de l'humeur aqueuse pathologique. *Annales d'Occul.* **185**, 414—421 (1952). — WUNDERLY, CH., e F. WUHRMANN: Capillar-Permeabilität und Eiweißstoffe. *Plasma* (Ital.) **1**, 27—48 (1953).

Dr. R. H. WITMER, Bern, Elfenauweg 35.

Aus der Universitäts-Augenklinik München
(Direktor: Prof. Dr. W. ROHRSCHEIDER).

Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde.

II. Mitteilung*.

**Der PAS-Gehalt des Kammerwassers bei verschiedenen Arten
der örtlichen Anwendung sowie unter dem Einfluß von Maßnahmen
zur Durchlässigkeitserhöhung der Hornhaut
und Blutkammerwasserschanke.**

Von

H. J. KÜCHLE.

Bei unserem therapeutischen Handeln sind wir uns oft zu wenig bewußt, daß bei einer Allgemeinapplikation von Medikamenten nur ein sehr kleiner Teil der verabfolgten Wirkstoffmengen in das Auge gelangt, um dort seine Wirkung entfalten zu können. Diese Tatsache, auf die im neueren Schrifttum vor allem LÖHLEIN, POOS, KLEMENS, REISER u. a. hingewiesen haben, wird durch die Ergebnisse unserer I. Mitteilung (KÜCHLE) erneut veranschaulicht. Nach verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation des Natriumsalzes der Para-aminosalicylsäure (PAS) fanden sich als maximale Wirkstoffkonzentrationen im Kammerwasser (K.W.) etwa $\frac{1}{500}$ bis höchstens $\frac{1}{50}$ der verabfolgten Gesamtmenge. Zur Erzielung möglichst hoher PAS-Konzentrationen im Auge, die therapeutisch von Wert sein kann (vgl. die Ausführungen der I. Mitteilung), kommt daher, wie bereits WITMER und RAGAZ u. a. zeigen konnten, einer zusätzlichen lokalen PAS-Anwendung große Bedeutung zu.

Es wurde daher im Fortgang unserer Untersuchungen zunächst ermittelt, welche PAS-Konzentrationen sich im K.W. des gesunden Kaninchenauges unter verschiedenen *örtlichen* Applikationsbedingungen nachweisen lassen. Auch bei diesen Untersuchungen verwandten wir das Natrium- und Calciumsalz der PAS (Na-PAS, Ca-PAS) der Farbwerke „Hoechst“ („Aminox“) und bestimmten im K.W. jeweils die Gesamt-PAS nach dem von RAGAZ angegebenen Verfahren.

I. Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Arten der lokalen PAS-Anwendung am Auge.

Die örtliche Anwendung des reinen Wirkstoffes am Auge (Einbringen von Na-PAS-Trockensubstanz in den Bindehautsack), wie sie bei einigen Sulfonamiden mit gutem Erfolg geübt wird, läßt zwar einen

* I. Mitteilung: Graefes Arch. 154, 467 (1953).

besonders reichlichen PAS-Eintritt in das Auge erwarten, kommt aber praktisch — zumindest für das „Aminox“ — nicht in Betracht, da diese Substanz in orientierenden Tierversuchen zu starken Reizerscheinungen und irreversiblen Hornhautschäden führte. Auf Versuche mit in Salbenform gebrachtem Na-PAS wurde verzichtet, da die Herstellung haltbarer PAS-Salben wegen der schnellen Umwandlung der Verbindung in Meta-aminophenol immer noch auf erhebliche technische Schwierigkeiten stößt. Wir verwandten vielmehr ausschließlich wäßrige Lösungen des Na-PAS in verschiedenen Konzentrationen (1%ig bis 25%ig), die in Form von Augentropfen, Augenbädern und subconjunctivalen Injektionen appliziert wurden. Die schlechter löslichen Calciumsalze der PAS fanden nur in wenigen Versuchen Anwendung und erwiesen sich, ähnlich wie bei der Allgemeinapplikation (KÜCHLE), auch bei örtlicher Anwendung zur Erzielung eines möglichst hohen Wirkstoffgehaltes im Auge als weniger geeignet.

1. Augentropfen.

Methodisches. Versuche an 45 gesunden Kaninchenaugen mit intaktem Hornhautepithel (vorherige spaltlampenmikroskopische Untersuchung mit Fluoresceinanfärbung); 3malige Instillation (jeweils 2 Tropfen) innerhalb von 40 min; 20 min nach dem letzten Tropfen (1 Std nach Versuchsbeginn) Entnahme und Untersuchung des K.W.

Die im K.W. vorgenommenen Bestimmungen der Gesamt-PAS brachten die in Tabelle 1, Spalte a aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 1. PAS-Konzentrationen im K.W. von Kaninchen nach lokaler Anwendung von Na-PAS-Lösungen am Auge.

Konzentration der Na-PAS-Lösung	a Instillation	b Augenbäder	c Subconjunctivale Injektion
1% (hypoton)	0,0 (Mi 6)	—	—
3% (isoton)	0,0 (Mi 15)	bis 4,3 (4)	0,9 (Mi 10)
10% (hyperton)	0,8 (Mi 7)	bis 45,5 (4)	4,3 (Mi 5)
15% (hyperton)	—	—	5,1 (Mi 5)
20% (hyperton)	2,2 (Mi 10)	—	—
25% (hyperton)	35,9 (Mi 7)	bis 189 (4)	20,3 (Mi 5)

Die in Spalte a und c aufgeführten Zahlen sind Milligrammprozent-Mittelwerte. Aus der ihnen folgenden Klammer ist ersichtlich, aus wieviel Einzelwerten sie errechnet wurden. [Zum Beispiel 0,8 (Mi 7): Mittelwert von 7 Einzelbestimmungen = 0,8 mg-%.] Die in Spalte b aufgeführten Zahlen sind Milligrammprozent-Maximalwerte; hinter ihnen in Klammern wieder die Zahl der Einzelversuche. [Zum Beispiel: bis 45,5 (4) = bei 4 Versuchen wurden in einem Falle 45,5 mg-% erreicht]. Eine Mittelwertbildung war hier wegen größerer Streuung der Einzelwerte unzulässig.

Durch wiederholtes Einträufeln einer nahezu isotonischen (3%igen)¹ wie auch einer hypotonen (1%igen) Na-PAS-Lösung waren also keine nachweisbaren Wirkstoffmengen im K.W. zu erzielen. Stärker konzentrierte Lösungen dagegen diffundierten weit besser in die Vorderkammer. Die im K.W. gefundenen Wirkstoffkonzentrationen wurden dabei mit zunehmender Hypertonie der Lösung sprunghaft größer. Die auffälligen großen PAS-Mengen, die im K.W. nach der Tropfbehandlung mit einer 25%igen Lösung gefunden wurden, lassen an eine durch die starke Hypertonie der Lösung an sich oder die PAS selbst bedingte Schädigung der Hornhaut mit Erhöhung ihrer Durchlässigkeit denken. Bei einigen Tieren fanden sich auch nach mehrmaligem Einträufeln dieser Lösung, die — nach den Abwehrbewegungen der Tiere zu urteilen — starkes Brennen hervorruft, feine oberflächliche Hornhautveränderungen (Stipung, Epithelabhebungen), die sich allerdings bald wieder zurückbildeten. Bei Anwendung der 25%igen Lösung treten offenbar — gelegentlich durch sichtbare Schädigungen erkennbare — Alterationen der Hornhaut mit Erhöhung ihrer Permeabilität auf, für die vor allem besondere osmotische Vorgänge im Sinne von GALLEGA, NAKAMURA und GUERRIERI von Bedeutung sein dürften².

Während nach Instillationen der 25%igen Na-PAS-Lösung am Kaninchenauge gelegentlich Hornhautschäden zur Beobachtung kamen, die eine klinische Anwendung dieser Konzentration nicht unbedenklich erscheinen lassen, führte die 10%ige Lösung — über Wochen stündlich getropft — weder im Tierversuch noch bei der klinischen Prüfung am Patienten zu Mißempfindungen oder Reizerscheinungen. Auch Hornhautschäden wurden hier niemals beobachtet.

2. Augenbäder.

Methodisches. Versuche an 12 gesunden Kaninchenaugen; Augenbäder über einen Zeitraum von 8 Tagen mit Na-PAS-Lösungen verschiedener Konzentration (Tabelle 1, Spalte b); tägliche Badezeit 1mal 30 min; Technik: Vorsichtiges Einführen eines kleinen, konvexrandigen Glastrichters unter sorgsamer Vermeidung von Hornhautläsionen; zum Einfüllen der Badeflüssigkeit erweiterter Auslauf nach oben gerichtet; Füllung mit kleiner Spritze in der Weise, daß während der Versuchsdauer auf der Hornhaut eine etwa 3 mm hohe Flüssigkeitsschicht. K.W.-Entnahme am ersten und letzten Versuchstag unmittelbar nach Beendigung des Bades.

Aus den in Tabelle 1 (Spalte b) aufgeführten Ergebnissen dieser Versuche geht hervor, daß infolge des längeren Kontaktes des Wirkstoffes mit der Hornhaut (FISCHER) durch Augenbäder wesentlich höhere

¹ Eine 2,8%ige Na-PAS-Lösung ist blutisotonisch.

² Da alle von uns verwandten PAS-Lösungen etwa denselben p_H -Wert hatten, bedarf die Beobachtung FISCHERs, daß für das Ausmaß der Hornhautpermeation von Wirkstoffen deren Wasserstoffionenkonzentration von Bedeutung ist, hier keiner weiteren Berücksichtigung.

Konzentrationen im K.W. zu erreichen sind als durch die Tropfbehandlung. (Vgl. entsprechende Beobachtungen von ROHBECK und KLEMENS bei der Behandlung mit Sulfonamiden und Penicillin.) Bereits mit der 3%igen Lösung von Na-PAS, die im Instillationsversuch keine nachweisbaren Wirkstoffmengen in das K.W. eintreten ließ, wurden nach dem Augenbad Konzentrationen bis zu 4,3 mg-% erzielt. Auch bei dieser Applikationsart durchdrangen hypertone Lösungen in besonders hohem Maße die Hornhaut.

Bei der langen Einwirkungszeit der Prüflösung beim Augenbad war eine etwaige hornhautschädigende Wirkung der gewählten PAS-Konzentrationen besonders gut zu erfassen. Entsprechende Beobachtungen zeigten, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen (s. oben) die 3%ige Lösung von Na-PAS — abgesehen von einer geringen pericornealen Injektion unmittelbar nach dem Bade — keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen oder Schädigungen hervorruft. Die behandelten Hornhäute blieben während der Versuchszeit und der anschließenden Nachbeobachtungsperiode von 8 Wochen klar. Auch die 10%ige Lösung führte in 2 Fällen nicht zu Hornhautschäden; bei den beiden anderen Tieren dagegen kam es während der Behandlung zu geringfügigen Veränderungen an der Cornea in Form oberflächlicher Trübungen mit anschließender feiner Vascularisation. Offenbar liegt am Kaninchenaugen bei dieser Konzentration die obere Grenze der individuellen Verträglichkeit einer langdauernden örtlichen PAS-Anwendung. Unter der Applikation der 25%igen Lösung wurden nämlich regelmäßig stärkere, nur zum Teil wieder reversible Hornhauttrübungen beobachtet.

Da nicht mehr ganz frische PAS-Lösungen das Zerfallsprodukt m-Aminophenol enthalten können, war es wichtig zu wissen, ob durch unachtsame örtliche Anwendung älterer Lösungen — abgesehen von deren geringerer Wirksamkeit — mit einer zusätzlichen Schädigung des Auges durch m-Aminophenol zu rechnen ist. Ergänzende Versuche (Augenbäder mit Lösungen des — relativ schlecht wasserlöslichen — Zerfallsprodukt der PAS) ergaben jedoch keine verwertbaren Hinweise dafür, daß m-Aminophenol Schäden am Auge hervorruft, die über die entsprechender PAS-Konzentrationen hinausgehen.

3. Subconjunctivale Injektionen.

Methodisches. Versuche an 25 gesunden Kaninchenaugen; limbusnahe subconjunctivale Injektion von jeweils 0,5 cm³ wäßriger Na-PAS-Lösungen verschiedener Konzentrationen (Tabelle 1, Spalte c) mit Zusatz von je 0,2 cm³ Novocain; bei weiteren Versuchen außerdem Zusatz von 5 E Kinetin „Schering“. K.W.-Abnahme jeweils 1 Std nach der Injektion.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 1, Spalte c, aufgeführt. Sie zeigen, daß sich auch nach subconjunctivaler Wirkstoffzufuhr deutlich höhere Konzentrationen im K.W. finden als nach der Instillation (vgl. auch Poos). Lediglich für die Anwendung der 25%igen

Lösung trifft dies nicht zu. Die nach Augenbädern gefundenen PAS-Konzentrationen werden durch die subconjunctivale Applikation des Pharmakons allerdings bei weitem nicht erreicht. Auch bei dieser Art der örtlichen Anwendung hängt der erzielte PAS-Gehalt im K.W. entscheidend von der Konzentration der gewählten Lösung ab: je stärker hypertonisch die Lösung, um so unverhältnismäßig und sprunghaft größer die PAS-Konzentrationen im Kammerwasser. Dieses Verhalten dürfte bei der subconjunctivalen Injektion unter anderem dadurch mitbedingt sein, daß besonders bei der Verwendung hypertoner Lösungen die Injektion an sich einen örtlichen Reiz darstellt, der das Eindringen des Wirkstoffes in das Auge begünstigt (WESSELY, POOS).

Täglich vorgenommene subconjunctivale Injektionen (insgesamt 7 Tage) der 3%igen Na-PAS-Lösung wurden gut vertragen, führten jedoch zu einer bereits von WITMER (2) beschriebenen bräunlichen Verfärbung der Bindehaut am Injektionsort, die diese Applikationsart der PAS-Salze einschränkt.

Die wiederholte subconjunctivale Injektion hochkonzentrierter PAS-Lösungen (15- und 25%ig) hatte dagegen umschriebene Nekrosen der Sklera zur Folge. Steigerungen des Augenbinnendruckes wie sie WESSELY nach subconjunctivaler Injektion hypertoner Kochsalzlösungen beobachtet hat, wurden bei wiederholter tonometrischer Kontrolle in der ersten Stunde nach subconjunctivaler Gabe einer 20%igen Na-PAS-Lösung nicht gefunden.

Durch Zusatz von Hyaluronidase (s. oben) ließen sich bei der subconjunctivalen PAS-Anwendung keine höheren Wirkstoffkonzentrationen im K.W. erzielen.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, wurden nach dieser zusätzlichen Maßnahme teils gleiche, teils sogar geringere PAS-Mengen im K.W. gefunden.

Offenbar kommt es unter dem Einfluß des spreading factor zu einem schnelleren Abwandern des Wirkstoffes in die Tiefe des Subconjunctivalraumes und damit zu einer kürzeren Verweildauer am Hauptdiffusionsort in Limbusnähe. Diese Annahme wird durch Untersuchungen von ROSSI (1) und eigene Beobachtungen unterstützt: Nach subconjunctivaler Fluoresceinjektion tritt der Farbstoff bei Zusatz von Hyaluronidase vielfach später und nur in geringerem Umfange in die Vorderkammer als im Kontrollversuch ohne gleichzeitige Hyaluronidaseanwendung¹.

¹ Die gegenteilige Beobachtung von CAPOLONGO soll in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben.

Tabelle 2. PAS-Konzentrationen im Kammerwasser von Kaninchen 1 Std nach subconjunctivaler Injektion von 0,5 cm³ Na-PAS-Lösung mit bzw. ohne Zusatz von Hyaluronidase (5 Schering-E Kinetin).

Konzentration der Na-PAS-Lösung in %	Zahl der Versuche	Rechtes Auge Na-PAS + Hyaluronidase	Linkes Auge Na-PAS ohne Hyaluronidase
3	2	0	0
		0	0
		7	7
15	2	10	10
		9,3	30,5
20	2	3,8	21,5

Die aufgeführten Zahlen sind die in den Einzelversuchen gefundenen mg-%-Werte.

Nach Angaben von BIETTI, WITMER (1) und FERRARI läßt sich bei der lokalen PAS-Anwendung am Auge der Wirkstoffeintritt in das K.W. durch iontophoretische Maßnahmen erhöhen. Eigene Versuche in dieser Richtung wurden nicht durchgeführt.

II. Versuche zur Erhöhung der PAS-Konzentration im Auge durch zusätzliche Maßnahmen.

In dem Bestreben, möglichst hohe PAS-Konzentrationen im Auge zu erzielen, wandten wir weiterhin im Verein mit der Wirkstoffapplikation einige jener sehr zahlreichen Maßnahmen an, denen im Schrifttum eine durchlässigkeitserhöhende Wirkung auf Hornhaut oder Blutkammerwasserschranke zugesprochen wird (BELLARMINOFF, WESSELY, LÖWENSTEIN und KUBIK, SEIDEL, FRANCESCHETTI und WIELAND, FIORE, ROSSI (2), VOM HOF, LINNEN u.a.). Im folgenden sei kurz berichtet, inwieweit dadurch eine vermehrte PAS-Anreicherung im Auge zu bewirken war.

1. Versuche zur Erhöhung der Hornhautdurchlässigkeit für PAS.

Die Hornhautdurchlässigkeit versuchten wir dadurch zu erhöhen, daß wir 10 min vor der PAS-Instillation (1%ige und 10%ige Na-PAS-Lösung) 2mal entweder 4%iges Cocain (BELLARMINOFF, VOM HOF) oder 2%iges Pilocarpin bzw. destilliertes Wasser eintropften. In 20 derartigen Versuchen waren im K.W. des so behandelten rechten Auges keine höheren PAS-Konzentrationen als im linken, nur mit Na-PAS getropften Auge zu erzielen. In 8 in ähnlicher Weise durchgeführten Versuchen, bei denen am rechten Auge vor der beiderseitigen PAS-Instillation eine Hornhauterosion gesetzt worden war, fanden sich im K.W. des Auges mit nicht intaktem Hornhautepithel jedoch um ein Vielfaches größere Wirkstoffmengen. Die PAS durchdringt also, wie erwartet und auch von anderen Substanzen bekannt (BELLARMINOFF, FISCHER, POOS, GUERRIERI, KLEMENS u.a.), die epithelgeschädigte Hornhaut in besonders hohem Maße.

2. Versuche zur Erhöhung der Durchlässigkeit der Kammerwasserschranke für PAS.

Durch lokale Anwendung von Pilocarpin (2%ige Tropflösung), das nach WESSELY, SEIDEL, KIKAI, AMSLER und HUBER u.a. die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke zu erhöhen vermag, ließ sich bei anschließender oraler Gabe von 1,0 g Ca-PAS/kg in 4 Versuchen kein vermehrter Eintritt der in dieser Form zugeführten PAS in das K.W. erzielen. Selbst ein erhebliches Kontusionstrauma des Bulbus (Eisenkugel, Fallhöhe 120 cm) unmittelbar nach der Ca-PAS-Gabe war unter 4 Versuchen nur in einem Falle von einem nachweisbar vermehrten Eintritt von PAS in das K.W. gefolgt, obwohl bekanntlich eine Prellungs-

verletzung des Augapfels zu einer von AMSLER und HUBER (2) im Fluoresceinversuch nachgewiesenen erheblichen Lockerung der Blutkammerwasserschranke führt. Nach diesem Ergebnis unserer Kontusionsversuche ist nicht zu erwarten, daß durch irgendwelche gangbaren örtlichen Maßnahmen ein besserer Eintritt der in Form des Calciumsalzes verabfolgten PAS in das K.W. — zumindest des gesunden Kaninchenauges — zu erreichen ist. Auch wiederholte Vorderkammerpunktionen führten zu einer zeitlich sehr begrenzten Schrankenlockerung für die PAS. Lag zwischen den einzelnen Eingriffen jeweils ein Zeitraum von wenigstens 4 Tagen, so zeigte in einer Reihe von Fällen selbst bei 10maliger Punktion der die Schrankendurchlässigkeit ausdrückende Verteilungsquotient zwischen K.W. und Blut ($Q_{KW/B}$) keine Zunahme.

Daß die subcutane Verabfolgung von Hyaluronidase (subcutanes Depot von 25 VE Apertase „Hoechst“ bzw. 5 E Kinetin „Schering“) die Durchlässigkeit der Kammerwasserschranke für gleichzeitige subcutane oder 30 min später vorgenommene intravenöse Gaben von Na-PAS (0,3 g/kg) nicht erhöht, konnte in 22 Versuchen gezeigt werden und wurde bereits erwähnt (KÜCHLE). Intravenöse Hyaluronidase-Injektionen führten dagegen zu einem deutlich vermehrten Übertritt von subcutan oder intravenös verabfolgter Na-PAS in das K.W. des gesunden Kaninchenauges.

Bei diesen Versuchen wurde so vorgegangen, daß einem Teil der Tiere 15 min vor der subcutanen bzw. intravenösen Gabe von 1,0 g Na-PAS/kg 5 E Kinetin „Schering“ in die Ohrvene injiziert und 1 Std nach der PAS-Zufuhr die Wirkstoffkonzentration im Blut und K.W. beider Augen bestimmt wurde.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. *Lockerung der Blut-Kammerwasserschranke von Kaninchen für Na-PAS durch vorherige intravenöse Hyaluronidaseinjektion.*

PAS-Dosis und Applikationsart	15 min vorher	Zahl der untersuchten Tiere	PAS-Konzentration des Blutes 1 Std nach PAS-Applikation (Mittelwert) mg-%	PAS-Konzentration des K.W. 1 Std nach PAS-Applikation (Mittelwert) mg-%	Verteilungsquotient $Q_{KW/B}$ 1 Std nach PAS-Applikation (Mittelwert)
1,0 g Na-PAS je Kilogramm i.v.	—	4	63	25	0,40
1,0 g Na-PAS je Kilogramm i.v.	5 Sch.-E Kinetin i.v.	3	76	52	0,68
1,0 g Na-PAS je Kilogramm subcutan	—	4	31	2,6	0,08
1,0 g Na-PAS je Kilogramm subcutan	5 Sch.-E Kinetin i.v.	3	41	9,8	0,24

Trotz der relativ kleinen Zahl der Einzelbeobachtungen ist die Differenz der Ergebnisse beider Versuchsreihen signifikant (Art der Berechnung s. Mitteilung I).

Die Beobachtung, daß intravenöse Hyaluronidasegaben geeignet sind, die Blut-Kammerwasserschranke für Na-PAS vermehrt durchgängig zu machen, wird allerdings von nur geringem praktischen Wert sein, da es nicht unbedenklich erscheinen kann, den Organismus lediglich zu diesem Zweck mit einem Wirkstoff zu überschütten, der in noch nicht genug überschaubarer Weise in die Durchlässigkeitsverhältnisse von Zellgefügen und Organsystemen einzugreifen vermag. Sie ist jedoch insofern interessant, als sie die schrankenlockernde Wirkung intravenöser Hyaluronidasegaben, die in bisherigen Versuchen mit Farbstoffen nur von MORPURGO, nicht aber von VOLLAND und BREDE, HAGER und in eigenen Versuchen mit Fluorescein nachgewiesen werden konnte, deutlich erkennbar werden läßt.

Im Hinblick auf den bei großen PAS-Konzentrationen im Blut beobachteten auffällig hohen Verteilungsquotienten zwischen Blut und K.W. (I. Mitteilung) und die der PAS von HILDEBRAND und MARQUARDT zugesprochene vasodilatatorische Wirkung war schließlich noch die Frage zu klären, ob die PAS selbst etwa eine durchlässigkeitssteigernde Wirkung auf die Kammerwasserschranke ausübt. Entsprechende Untersuchungen wurden, gleichfalls mit Hilfe des Fluoresceintestes von AMSLER und HUBER (1), kürzlich gemeinsam mit WALTER von uns durchgeführt. Sie zeigten, daß eine einmalige intravenöse Na-PAS-Zufuhr von 1,0 g/kg zu einer eindeutigen Lockerung der Kammerwasserschranke des normalen Kaninchenauges führt, die bei der gleichen Anwendung von 0,3 g/kg (therapeutische Dosis) nur noch angedeutet und nach oraler Gabe dieser Menge nicht mehr nachweisbar war. Bei fortlaufender subcutaner oder oraler Na-PAS-Verabfolgung von täglich 0,25 g/kg über einen Zeitraum von 4 Wochen hatte auch diese therapeutische Dosis eine gewisse durchlässigkeitserhöhende Wirkung auf die Blutkammerwasserschranke. Die lokale Applikation einer 10%igen Na-PAS-Lösung in Form von Augentropfen war dagegen ohne Einfluß auf die Schranke, die Instillation einer 25%igen wäßrigen Na-PAS-Lösung aber führte gleichfalls zu einer mäßigen Schrankenlockerung, die im Hinblick auf das Ergebnis vergleichender Untersuchungen mit hypertonischen Kochsalzlösungen wohl weniger als örtliche PAS-Wirkung sondern eher als Effekt der stark hypertonen Lösung an sich aufzufassen sein dürfte. Das Calciumsalz der PAS hatte weder bei einmaliger intravenöser Gabe von 0,3 g/kg noch bei einer fortlaufenden Verabfolgung über 4 Wochen (0,25 g/kg täglich) eine Schrankenwirkung. Das angedeutete unterschiedliche Verhalten der Blutkammerwasserschranke gegenüber dem Na- und dem Calciumsalz der PAS ist offenbar

durch einen kompensierenden gefäßabdichtenden Calciumeffekt zu erklären.

Zusammenfassend läßt sich über die Untersuchungsergebnisse bei örtlicher PAS-Anwendung am Auge und den Einfluß schrankenlockernder Maßnahmen auf den Wirkstoffeintritt in das Auge folgendes sagen:

Durch Instillationen, Augenbäder oder subconjunctivale Injektionen ließen sich im K.W. gesunder Kaninchenaugen therapeutisch wirksame PAS-Konzentrationen erzielen. Die höchsten Werte fanden sich nach Augenbädern, die niedrigsten bei der Anwendung von Augentropfen. Besonders große Wirkstoffmengen im K.W. sind bei allen Applikationsarten durch hypertone Lösungen zu erreichen; sehr hohe PAS-Konzentrationen (15—25%ige Lösungen) führten bei längerer oder wiederholter Anwendung jedoch zu teils irreversiblen Hornhautschäden.

Eine Steigerung der Hornhautdurchlässigkeit für örtlich angewandte PAS-Tropfen war durch vorherige Instillation von 4%igem Cocain, 2%igem Pilocarpin und destilliertem Wasser nicht zu erzielen. Nach mechanischer Schädigung des Hornhautepithels (experimentelle Erosion) fanden sich dagegen sehr viel größere Wirkstoffmengen im K.W. Eine Lockerung der Kammerwasserschranke für das Calciumsalz der PAS ließ sich durch örtliche Anwendung 2%igen Pilocarpins nicht und selbst durch ein starkes Kontusionstrauma des Bulbus nur in einem Falle erzwingen. Auch wiederholte Vorderkammerpunktionen hatten nur eine recht kurzfristige Erhöhung der Schrankendurchlässigkeit für PAS zur Folge. Während subcutane Hyaluronidasedepots wirkungslos waren, trat das kurz nach intravenöser Gabe des spreading factor ebenfalls intravenös oder subcutan zugeführte Na-PAS in wesentlich größerem Maße in das K.W. ein. Diese Beobachtung wird deshalb hervorgehoben, weil mit Hilfe von Farbstoffversuchen eine Lockerung der Blut-Kammerwasserschranke durch intravenöse Hyaluronidasegaben bisher vielfach nicht nachgewiesen werden konnte. Die Na-PAS besitzt ebenfalls sowohl bei einmaliger intravenöser Zufuhr hoher als auch bei protrahierter subcutaner oder oraler Gabe therapeutischer Dosen einen gewissen schrankenlockernden Effekt, hat dagegen bei lokaler Anwendung am Auge keinen Einfluß auf die Blutkammerwasserschranke. Die als Calciumverbindung applizierte PAS zeigte dagegen bei allen Arten der Zufuhr keine Schrankenwirkung.

Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist uns eine Arbeit von C. BROGNOLI und A. GIARDINI [Atti 38. Congr. Soc. oftalm. ital. 11, 438 (1950)] zugänglich geworden, in der — im Gegensatz zu unseren Beobachtungen — darüber berichtet wird, daß bei örtlicher PAS-Anwendung am Auge (Tropfen und subconj. Injektionen) ein Zusatz von Hyaluronidase den Wirkstoffeintritt in das K.W. begünstige.

Literatur.

- AMSLER, M., u. A. HUBER: (1) Methodik und erste klinische Ergebnisse einer Funktionsprüfung der Blutkammerwasserschranke. *Annales d'Ocul.* **180**, 115 (1947). — (2) Die Blut-Kammerwasserschranke, ein klinischer Begriff. *Graefes Arch.* **149**, 578 (1949). — BELLARMINOFF, L.: Untersuchungen mit der quantitativen colorimetrischen Methode über die Resorption in die vordere Augenkammer. *Graefes Arch.* **39** (III), 38 (1893). — BIETTI, G. B.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung einiger chemotherapeutischer Mittel auf die Augentuberkulose. *Ber.* 55. Verslg. Dtsch. Ophthalm. Ges. 1950, S. 133. — CAPOLOGO, G.: Untersuchungen über die pharmakologische und diffundierende Wirkung der subconjunctival eingeführten Hyaluronidase. *Arch. Ottalm.* **54**, 219 (1950). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **57**, 92 (1952). — FERRARI, G. DE: Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen der PAS ins Kammerwasser beim Tiere und Menschen. *Boll. Ocul.* **29**, 289 (1950). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **56**, 24 (1951). — FIORE, T.: Einfluß des Harnstoffes auf die Blutkammerwasserschranke. *Boll. Ocul.* **14**, 549 (1935). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **34**, 505 (1935). — FISCHER, F. P.: Über die Durchlässigkeit der Hornhaut für Alkaloide. *Arch. Augenheilk.* **104**, 121 (1931). — Die klinische Bedeutung der Hornhautdurchlässigkeit. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **86**, 298 (1931). — FRANCESCHETTI, A., u. H. WIELAND: Quantitative Bestimmung des Eiweißgehaltes der intraocularen Flüssigkeiten mit dem Nephelometer. *Arch. Augenheilk.* **99**, 1 (1928). — Durchbrechung der Blut-Liquor- und der Blut-Augenflüssigkeitsschranke durch Diuretica. *Klin. Wschr.* **1928**, 876. — GALLENGA, R.: Einfluß des osmotischen Druckes auf die Absorption von Medikamenten durch das Hornhautgewebe. *Arch. di Sci. biol.* **9**, 212 (1926). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **18**, 216 (1927). — GUERRIERI, G.: Beitrag zur Kenntnis der Permeabilitäts- und Diffusionsphänomene der Hornhaut. *Boll. Ocul.* **13**, 1545 (1934). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **33**, 329 (1935). — HAGER, H.: Permeabilitätsprüfungen an der Blut-Kammerwasserschranke und ihre klinische Bedeutung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **120**, 510 (1952). — HILDEBRAND, G., u. P. MARQUARDT: Zur Frage der m-Aminophenolvergiftung bei PAS-Behandlung. *Klin. Wschr.* **1950**, 319. — HOFE, K. VOM: Über die Durchlässigkeit der Hornhaut für Fluorescein. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **103**, 242 (1939). — KIKAI, K.: Über die Beeinflussung der Blutkammerwasserscheide. *Arch. Augenheilk.* **104**, 134 (1931). — KLEMENS, F.: Untersuchungen über die Wirkung von Augenbädern. *Slg. Abh. Augenheilk.*, N. F. **1951**, H. 4. — KÜCHLE, H. J.: Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde. I. Mitt. Der PAS-Gehalt in Blut und Kammerwasser bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation. *Graefes Arch.* **154**, 467 (1953). — LINNEN, H. J.: Über Penicillinnachweis im Glaskörper des normalen und geschädigten Kaninchenauges. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **118**, 388 (1951). — LÖHLEIN, W.: Über ein sinngemäßes örtliches und zeitliches Zusammenwirken der Allgemeinbehandlung und der lokalen Behandlung in der Augenheilkunde. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **104**, 533 (1940). — LÖWENSTEIN, A., u. J. KUBIK: Refraktometrische Untersuchungen des Kammerwassers. *Graefes Arch.* **89**, 197 (1915). — MORPURGO, F.: Hyaluronidase und Blut-Augen-Permeabilität. *Ann. Ottalm.* **77**, 425 (1951). *Ref. Zbl. Ophthalm.* **57**, 304 (1952). — NAKAMURA, B.: Beiträge zur Kenntnis der Resorption der Hornhaut. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **70**, 195 (1923). — POOS, F.: Die allgemeinen Wirkungsbedingungen bei der Pharmakotherapie in der Augenheilkunde. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **91**, 346 (1933). — RAGAZ, L.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1213. — REISER, K. A.: Studien zur Sulfonamidtherapie. III. Die Verteilung der Sulfonamide über Gewebe und Organe. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **120**, 561 (1952). — ROHBECK, M.: Die Diffusion von Sulfonamiden durch die lebende Hornhaut von Kaninchen. *Klin. Mbl. Augen-*

heilk. **117**, 405 (1950). — ROSSI, G.: (1) Die Wirkung des Hodenextraktes auf das Eindringen von Fluorescein und von einigen Medikamenten ins Auge. *Atti Congr. Soc. ital. Oftalm.* **1935**, 739. *Ref. Zbl. Ophthalm.* **35**, 537 (1936). — (2) Die Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke bei experimenteller Anaphylaxie. *Atti Congr. Soc. ital. Oftalm.* **1935**, 749. *Ref. Zbl. Ophthalm.* **35**, 492 (1936). — SEIDEL, E.: Über den Vorgang der physiologischen Kammerwasserabsonderung und seine pharmakologische Beeinflussung. *Graefes Arch.* **102**, 366 (1920). — VOLLAND, W., u. H. D. BREDE: *Zit. bei G. W. KORTING u. Mitarb.: Über den Einfluß von Hyaluronidase auf die Blut-Liquorschranke. Medizinische* **1952**, 649. — WALTER, H.: Die Wirkung neuzeitlicher Tuberkuloseheilmittel auf die Blutkammerwasserschranke normaler Kaninchenaugen. *Inaug.-Diss. Münster i. Westf.* 1954. — WESSELY, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Augendruck, sowie über qualitative und quantitative Beeinflussung des intraokularen Flüssigkeitswechsels. *Arch. Augenheilk.* **60**, 1, 97 (1908). — WITMER, R.: (1) Erfahrungen mit PAS bei der Behandlung tuberkulöser Augenleiden. *Ophthalmologica (Basel)* **120**, 106 (1950). — (2) Weitere Erfahrungen mit PAS. *Ophthalmologica (Basel)* **121**, 79 (1951). — WITMER, R., u. L. RAGAZ: Pharmakologische Voraussetzungen und erste Resultate einer Behandlung tuberkulöser Augenaaffektionen mit p-Aminosalicylsäure. *Schweiz. med. Wschr.* **1949**, 452.

Dr. med. HANS-JOACHIM KÜCHLE, München 15, Universitäts-Augenklinik,
Mathildenstr. 8.

Aus der Univ.-Augenklinik München (Direktor: Prof. Dr. W. ROHRSCHEIDER).

Experimentelle Grundlagen für eine optimale PAS-Therapie in der Augenheilkunde.

III. Mitteilung*.

Der PAS-Gehalt im Kammerwasser des entzündlich veränderten Auges und in verschiedenen Organgeweben. Besprechung sämtlicher Ergebnisse und praktische Schlußfolgerungen.

Von

H. J. KÜCHLE.

Mit 1 Textabbildung.

I. Der PAS-Gehalt im Kammerwasser des entzündlich veränderten Auges.

Die bisherigen Untersuchungen (I. und II. Mitteilung) haben sich mit der Frage befaßt, welche PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser des gesunden Kaninchenauges durch die verschiedenen Arten der allgemeinen und lokalen Wirkstoffapplikation zu erzielen sind. Unsere therapeutischen Bemühungen gelten aber nicht dem gesunden, sondern vielmehr dem entzündlich erkrankten Auge, dessen Blut-Kammerwasserschranke mehr oder weniger im Sinne einer Lockerung verändert ist. Es war also von Interesse, zu untersuchen, in welchem Umfange die vermehrt durchlässige Schranke des entzündlich veränderten Auges eine Erhöhung der Wirkstoffkonzentration im Kammerwasser zustande kommen läßt.

Zu diesem Zweck wurden vergleichende PAS-Bestimmungen im Kammerwasser von Tieren vorgenommen, bei denen ein Auge gesund, das andere dagegen entzündlich erkrankt war. Die einseitige Entzündung war bei 3 Tieren durch Einbringen eines Kupfersplitters in die Vorderkammer des rechten Auges hervorgerufen worden, das zum Bilde einer chronischen, bereits seit Monaten bestehenden Endophthalmitis geführt hatte. Bei den übrigen 10 Tieren war es im Anschluß an die Kammerpunktion zu einer exogenen Iritis infektiöser Natur gekommen. Als Kriterium für einen mit Schrankenlockerung einhergehenden entzündlichen Prozeß diente außer dem Spaltlampenbefund das Vorhandensein größerer Eiweißmengen im entnommenen Kammerwasser¹, das sich während der PAS-Bestimmung nach RAGAZ bei der Eiweißausfällung leicht feststellen ließ.

Bei den vergleichenden PAS-Bestimmungen fanden sich in 12 Fällen im Kammerwasser des entzündlich erkrankten Auges wesentlich höhere Wirkstoffmengen (doppelte bis 5fache oder noch höhere Konzentrationen) als im gesunden Auge.

* KÜCHLE, H. J.: I. Mitt. Graefes Arch. **154**, 467 (1953). — II. Mitt. Graefes Arch. **156**, 261 (1955).

¹ Eiweißspuren finden sich häufig bereits im Kammerwasser des gesunden Kaninchenauges (WESSELY).

Tabelle 1. PAS-Konzentrationen in Blut und Kammerwasser von Kaninchen nach verschiedener Applikationsweise von 1,0 g Na-PAS je Kilogramm Körpergewicht (rechtes Auge: Endophthalmitis nach Kupfersplitterimplantation in die Vorderkammer, linkes Auge: frei von krankhaften Veränderungen).

Tier Nr.	PAS-Dosis und Applikationsart	PAS-Konzentration in mg-% 1 Std nach Applikation			Verteilungsquotient $Q_{KW/B}$
		Blut	Auge	Kammerwasser	
72	1,0 g Na-PAS je Kilogramm subcutan	43,9	re.	18,0	0,41
			li.	7,0	0,16
89	1,0 g Na-PAS je Kilogramm subcutan + 25 V.E. Hyaluronidase	64,0	re.	21,5	0,34
			li.	7,8	0,12
94	1,0 g Na-PAS je Kilogramm intravenös	54,5	re.	41,5	0,76
			li.	21,0	0,38

Als Beispiel seien in Tabelle 1 die Untersuchungsergebnisse jener 3 Tiere aufgeführt, bei denen 5 Monate vorher ein Kupfersplitter in die Vorderkammer des rechten Auges implantiert worden war.

Ob die wesentlich höheren PAS-Konzentrationen im entzündlich erkrankten Auge in erster Linie dadurch bedingt sind, daß bei gelockerter Schranke auch eiweißgebundene PAS in das Kammerwasser eintreten kann oder dadurch, daß die freie PAS die vermehrt durchlässige Schranke in größerem Umfange passiert, mußte bei der gewählten Methodik der PAS-Bestimmung¹ allerdings offen bleiben. Vielleicht spielen beide Vorgänge eine Rolle. Festzuhalten ist jedenfalls, daß sich ähnlich wie bei der Anwendung anderer Pharmaka [LÖHLEIN (2), HOLLWICH, LINNEN, HUMMELT u. a.] auch nach der PAS-Applikation im entzündlich erkrankten Auge wesentlich höhere Wirkstoffmengen finden als im gesunden. Damit ist durchaus naheliegend, daß auch unter Bedingungen, die im normalen Auge zu keiner erfaßbaren PAS-Anreicherung führen, im entzündlich erkrankten Auge therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht werden können.

II. Der PAS-Gehalt verschiedener Organgewebe (Lunge, Uvea, Cornea).

Bisher wurde nur über die in flüssigen Körpergeweben (Blut und Kammerwasser) unter verschiedenen Applikationsbedingungen gefun-

¹ Bei der Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse ist zu berücksichtigen, daß stets die Gesamt-PAS bestimmt wurde. Diese setzt sich im Blut zu etwa gleichen Teilen aus freier und eiweißgebundener PAS zusammen, während in das normale Kammerwasser infolge der Undurchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke für eiweißgebundene Moleküle nur die freie PAS eintreten kann, die damit dessen Gesamt-PAS-Wert ausmacht. Der als Verteilungsquotient $Q_{KW/B}$ bezeichnete, die jeweilige Schrankendurchlässigkeit angegebende Zahlenwert ist also unter normalen Schrankenverhältnissen: freie PAS im Kammerwasser: freie + gebundene PAS im Blut, bei gelockerter (eiweißdurchlässiger) Schranke dagegen: freie + gebundene PAS im Kammerwasser: freie + gebundene PAS im Blut.

denen PAS-Konzentrationen berichtet. Zur Beurteilung im Auge erzielter Wirkstoffmengen ist ja auch, wie bereits LÖHLEIN (2) nachdrücklich betonte, die Bestimmung der Kammerwasserkonzentration von großem Wert. Das Kammerwasser umspült Ciliarkörper und Iris und bringt den Wirkstoff in ständige Berührung mit den vorderen Augenabschnitten; außerdem ist es technisch leicht und beliebig oft zu gewinnen und als Flüssigkeit gut aufzuarbeiten. Konzentrationsbestimmungen in den Organgeweben des Auges sind dagegen wesentlich schwieriger und mit weit größeren methodischen Fehlermöglichkeiten behaftet. Trotzdem schien es reizvoll, unseres Wissens erstmalig auch in dem bei tuberkulös bedingten Augenerkrankungen bevorzugt betroffenen Uveal- und Hornhautgewebe PAS-Bestimmungen zu versuchen, um Aufschluß darüber zu erhalten, welche Wirkstoffmengen bei einer bekannten Blutkonzentration im erkrankten Organgewebe selbst zu erwarten sind. Außerdem war vielleicht durch gleichzeitige Konzentrationsbestimmung in Blut, Kammerwasser, Uvea und Cornea auch ein gewisser Einblick in die pharmakodynamischen Vorgänge im Auge zu erhalten.

Zum Verständnis der unter diesem Gesichtspunkt durchgeführten Versuche ist zunächst ein Hinweis zur Methodik der Organanalysen und der Beurteilung ihrer Ergebnisse erforderlich.

1—2 Std nach der PAS-Applikation wurde an beiden Augen Kammerwasser abgenommen und die Tiere anschließend durch eine in die Carotis eingeführte Glaskanüle entblutet. Danach wurden Lunge, Uvea und Hornhaut in folgender Weise aufgearbeitet: Die Hornhaut wurde mit einer feinen Schere zirkulär am Limbus abgetragen und danach durch vorsichtiges Auslöffeln des Skleralsackes ein möglichst großer Teil des durch seinen Pigmentgehalt kenntlichen Uvealgewebes isoliert. 1 g Lungengewebe und die gesamte Ausbeute an Uvea (50 bis 170 mg) und Hornhaut (75—120 mg) wurden mit feinsten Schere zerkleinert, getrennt im Porzellanmörser mit Quarzsand verrieben, mit 20%iger p-Toluolsulfosäure (Reagens I) versetzt, 1 Std stehen gelassen und zur Bestimmung der Gesamt-PAS nach $\frac{1}{2}$ stündiger Hydrolyse filtriert. 1,0 cm³ des Filtrates wurde mit destilliertem Wasser auf 5,0 cm³ aufgefüllt und dann weiter wie bei der Bestimmung im Blut verfahren (Methode nach RAGAZ). Dieses Vorgehen entspricht der Originalvorschrift, nach der 1 g Organgewebe mit 10 cm³ Reagens I versetzt und 1 cm³ des Filtrates dann weiter verarbeitet wird. Da zur quantitativen PAS-Bestimmung nach dieser Methode 1,0 cm³ Filtrat erforderlich ist, das aus 10 Teilen Reagens I und 1 Teil Gewebe besteht, verfahren wir bei der geringen Gewichts- ausbeute an Uvea- und Hornhautgewebe so, daß — entsprechend dem Verhältnis 1:10 — z. B. 150 mg Uvea mit nur 1,5 cm³ Reagens I versetzt wurden, wodurch ebenfalls 1 cm³ Filtrat gewonnen werden konnte. Bei einer Gewebsausbeute von weniger als 120 mg versetzten wir diese — um 1 cm³ Filtrat zu gewinnen — nicht wie vorgeschrieben mit der 10fachen sondern mit der 20fachen Menge Reagens I und multiplizierten dann hinterher den ermittelten Milligramm-Prozent-Wert Gesamt-PAS mit 2. Kontrolluntersuchungen mit Lungengewebe (Aufarbeitung von 1,0 g Gewebe mit der 10fachen und 80—100 mg mit der 20fachen Menge von Reagens I) zeigten bei guter Übereinstimmung der Analysenergebnisse, daß dieses Vorgehen ohne gröbere Fehler gangbar ist.

PAS-Bestimmungen in Organgeweben gelten deshalb als sehr schwierig, weil — offenbar infolge der Gewebeeigenfarbe des Filtrates — nicht selten auch in Kontrollversuchen (ohne PAS-Zufuhr) in Körpergeweben scheinbare PAS-Konzentrationen gefunden werden. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurden 18 Gewebsanalysen an unbehandelten Kontrolltieren durchgeführt und dabei die in Tabelle 2 angegebenen „Blindwerte“ gefunden.

Tabelle 2. *PAS-„Blindwerte“ verschiedener Organgewebe des Kaninchens.*

Gewebe	Farbe des Filtrates	Zahl der Untersuchungen	Scheinbarer PAS-Gehalt in mg-%
Lunge	leicht gelblich	10	6,9 ($\pm 1,2$)
Uvea (pigmentreich)	gelblich	4	15,3 ($\pm 6,5$)
Uvea (pigmentlos, Albino) .	wasserklar	2	0
Cornea	leicht gelblich	2	8,5 bzw. 10,0

Bei den anschließend vorgenommenen 33 Gewebsanalysen nach vorheriger PAS-Applikation (Lunge 7, Uvea 22, Cornea 4) wurde dann von den jeweils gefundenen Milligramm-Prozentwerten der bei der betreffenden Gewebsart ermittelte höchste Blindwert (Lunge 8 mg-%, pigmentierte Uvea 20 mg-%, Cornea 10 mg-%) abgezogen und auf diese Weise der wirkliche PAS-Gehalt des untersuchten Gewebes eher zu niedrig als zu hoch veranschlagt.

Das geschilderte Vorgehen lieferte unter Berücksichtigung der Schwierigkeit von PAS-Bestimmungen in Organgeweben recht übereinstimmende und befriedigende Ergebnisse, die in Abb. 1 schematisch dargestellt sind und sich kurz folgendermaßen zusammenfassen lassen:

Unabhängig von Applikationsart und Dosierung des Natriumsalzes der PAS (Na-PAS) betrug die Wirkstoffkonzentration im Lungengewebe 1—2 Std nach der PAS-Applikation 50—80% der gleichzeitig ermittelten Blutkonzentration. Zum selben Zeitpunkt fanden sich im Uveagewebe bei allerdings größerer Streuung der Einzelwerte durchschnittlich etwa 90% der Blutkonzentration. Der Uvealtrakt wies — in vielen Fällen — also noch höhere Wirkstoffkonzentrationen als das Lungengewebe auf und war vor allem erheblich wirkstoffreicher als das Kammerwasser. Berücksichtigt man, daß bei diesen vergleichenden Untersuchungen der Verteilungsquotient zwischen Blut und Kammerwasser ($Q_{KW/B}$) Werte von 0,12—0,20 aufwies, so ergibt sich, daß das Uveagewebe 4—7mal mehr an Wirkstoff enthielt als das Kammerwasser und daß somit also offenbar ein nur geringes Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Uveagewebe, dagegen aber ein sehr erhebliches zwischen Uvea und Kammerwasser besteht. Man wird also auch dann, wenn sich im Kammerwasser nur sehr kleine oder gar keine PAS-Mengen mehr nachweisen lassen, damit rechnen dürfen, daß im erkrankten

Uvealtrakt noch therapeutisch wirksame Gewebskonzentrationen vorhanden sein können.

PAS-Bestimmungen in Cornea, Uvea und Kammerwasser nach örtlicher Instillation von Na-PAS-Tropfen (10- bzw. 25%ige wäßrige Lösung) zeigten in 4 orientierenden Versuchen übereinstimmend, daß bei dieser Applikationsart die Hornhaut besonders wirkstoffreich ist und daß das Uveagewebe auch hier höhere Wirkstoffkonzentrationen aufweist als das Kammerwasser. Setzt man die bei diesen Versuchen durchschnittlich gefundene Gewebskonzentration in der Hornhaut

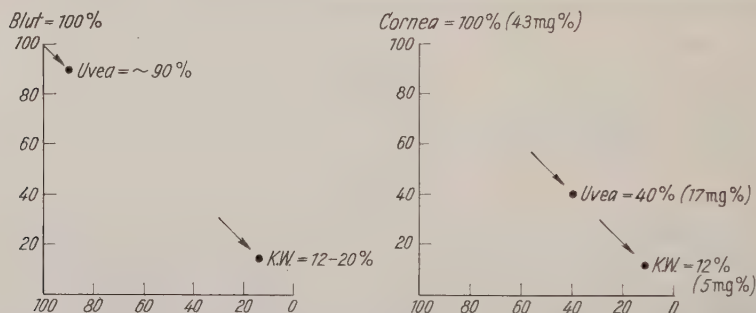


Abb. 1. Prozentualer PAS-Gehalt verschiedener Körpergewebe des Kaninchens (Blutkonzentration bzw. Hornhautkonzentration = 100 % gesetzt).

(43 mg-%) = 100 %, so finden sich in der Uvea noch etwa 40 % (17 mg-%), im Kammerwasser dagegen nur noch 12 % (5 mg-%).

Daß im entzündlich veränderten Auge mit reichlich Eiweiß im Kammerwasser nicht nur in letzterem, sondern auch in der Uvea besonders große PAS-Mengen nachzuweisen sind, liegt nahe. Orientierende Versuche deuteten darauf hin, daß unter diesen Bedingungen der Uvealtrakt sogar höhere PAS-Konzentrationen als das Blut aufweisen kann.

III. Besprechung sämtlicher Ergebnisse.

Überblicken wir nochmals sämtliche mitgeteilten Untersuchungsergebnisse, so läßt sich über den PAS-Gehalt des Blutes und besonders des Auges nach verschiedenen Arten allgemeiner und örtlicher PAS-Anwendung zusammenfassend folgendes feststellen:

1. Mit dem Natriumsalz der PAS, dem sowohl bei einmaliger Zufuhr hoher als auch bei protrahierter Gabe kleinerer Dosen eine gewisse lockernde Wirkung auf die normale Blutkammerwasserschranke des Kaninchenauges zukommt, lassen sich bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation sowohl im Blut als auch im Kammerwasser wesentlich höhere Konzentrationen erzielen als mit dem schlechter wasserlöslichen und nicht schrankenwirksamen Calcium-PAS. Die im Blut gefundenen Wirkstoffmengen verhalten sich bei verschiedenen Arten der Allgemeinapplikation von Na-PAS (oral, subcutan, subcutan mit Hyaluronidasezusatz und intravenös) etwa wie 1:1,5:2:3. Je höher die erreichte Blutkonzentration, um so

größer der Verteilungsquotient zwischen Blut und Kammerwasser, der — je nach Applikationsart — zwischen Werten von 0,14 und 0,73 liegen kann (vgl. I. Mitteilung). Bei Zufuhr größerer PAS-Mengen sind höhere Wirkstoffkonzentrationen im Auge zu erzielen als dem Grade der Dosiserhöhung nach an sich zu erwarten wäre.

2. Bei örtlicher Anwendung wäßriger Lösungen von Na-PAS am Kaninchenauge sind mit allen gewählten Applikationsarten (Augentropfen, Augenbäder, subconjunctivale Injektionen) therapeutisch wirksame PAS-Konzentrationen im Kammerwasser zu erreichen. Die höchsten Werte fanden sich dabei nach Augenbädern, die niedrigsten nach Instillationen (vgl. II. Mitteilung). Besonders große PAS-Mengen fanden sich bei allen Applikationsarten nach Anwendung hypertoner (10—25%iger) Lösungen; sehr hohe PAS-Konzentrationen führten dabei jedoch nach langdauernder Anwendung zu Hornhautschäden. Das lädierte Hornhautepithel läßt wesentlich mehr PAS in die Vorderkammer eintreten als das intakte.

3. Intravenöse Hyaluronidaseinjektionen erhöhen die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke für Na-PAS eindeutig (vgl. II. Mitteilung).

4. Im Kammerwasser entzündlich veränderter Augen wurden um ein Vielfaches höhere PAS-Mengen gefunden als im Kammerwasser gesunder Augen.

5. PAS-Bestimmungen im Uveagewebe ergaben, daß dieses 4—7mal mehr an Wirkstoff enthält als das Kammerwasser. Die beiden letztgenannten Beobachtungen deuten darauf hin, daß bei tuberkulös bedingten Augenerkrankungen im entzündlich veränderten Uvealtrakt auch dann therapeutisch noch wirksame PAS-Konzentrationen vorhanden sein dürften, wenn sich im Kammerwasser des gesunden Auges keine PAS mehr nachweisen läßt.

6. Auch bei örtlicher PAS-Anwendung am Auge sind Hornhaut und Uvea reicher an Wirkstoff als das Kammerwasser.

Diese Ergebnisse unserer Untersuchungen sind mit den Beobachtungen anderer Autoren über die Verteilung verschiedener Wirkstoffe im Organismus gut in Einklang zu bringen.

So stimmen die nach subcutaner und intravenöser PAS-Zufuhr in Blut und Kammerwasser gefundenen Konzentrationsverhältnisse weitgehend mit denen überein, die LÖHLEIN (1) nach gleichartiger Applikation von Ferrocyanalkali fand und die PUXKANDL, IBRAHIM und TEWFIK nach intravenösen Gaben von Isonicotinsäurehydrazid beobachteten.

Bei lokaler Wirkstoffanwendung am Auge erzielte REISER (2) durch Instillationen von 20%igem Cibazol-Natrium Kammerwasserkonzentrationen, die mit 0,6—4,0 mg-% etwa den von uns mit 20%igen Na-PAS-Tropfen erreichten (2,2 mg-%) entsprechen.

PUXKANDL, IBRAHIM und TEWFIK fanden 1 Std nach subconjunctivaler Gabe von 12,5 mg Isonicotinsäurehydrazid in 5 Versuchen im Kammerwasser eine mittlere Wirkstoffkonzentration von 3,9 mg-%; wir 1 Std nach der entsprechenden Applikation derselben PAS-Dosis im Mittel 0,9 mg-% und nach Verabfolgung von 50 mg Na-PAS unter die Bindehaut durchschnittlich 4,3 mg-%.

Die Wirkstoffverteilungsquotienten für einzelne Körpergewebe sind nach Zufuhr verschiedener Sulfonamide [EGGER, REISER (1)] von gleicher Größenordnung wie in unseren Versuchen mit PAS und auch

nach der Allgemeinapplikation von Sulfonamiden fanden BELLOWS und CHINN sowie SCHMID ein Konzentrationsgefälle zwischen Blut, Uvea, Hornhaut und Kammerwasser, das dem von uns nach PAS-Gaben beobachteten weitgehend entspricht.

Ähnlich wie nach örtlicher PAS-Anwendung am Auge sind schließlich auch durch lokale Sulfonamidapplikation [SCHMID, P'AN, REISER (2)] in Hornhaut und Uvea wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen zu erzielen als im Kammerwasser.

So zeigt sich, daß Wirkstoffe verschiedenster Art sich hinsichtlich ihrer Aufnahme und Verteilung im Organismus weitgehend ähnlich verhalten, weil offenbar gewisse pharmakodynamische Gesetzmäßigkeiten bestehen, die für eine große Zahl von Therapeutica Gültigkeit haben dürften. Unter diesem Gesichtspunkt können die mitgeteilten Untersuchungen mit PAS als Modellversuche aufgefaßt werden, die über den Rahmen einer speziellen Fragestellung hinaus einen weiteren Beitrag zur Kenntnis pharmakodynamischer Vorgänge unter besonderer Berücksichtigung des Auges liefern.

IV. Praktische Schlußfolgerungen.

Aus den mitgeteilten Untersuchungsergebnissen lassen sich schließlich, selbst wenn die im Tierexperiment gemachten Beobachtungen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können, gewisse praktische Schlußfolgerungen für die therapeutische PAS-Anwendung in der Augenheilkunde ziehen. Zur Erzielung einer möglichst hohen PAS-Konzentration im erkrankten Gewebe wird man bei tuberkulösen oder tuberkulös bedingten Augenleiden die lokale PAS-Anwendung mit der Allgemeinapplikation kombinieren. Örtlich empfiehlt sich dabei vor allem die Anwendung von Augenbädern mit der nahezu isotonischen 3%igen Na-PAS-Lösung (3 Ampullen „Aminox“ Hoechst = 6,0 g PAS auf 200 cm³ destilliertes Wasser), die weniger unangenehm für den Patienten ist als die wiederholte Vornahme subconjunctivaler Injektionen und außerdem höhere PAS-Konzentrationen im Kammerwasser erwarten läßt. Zusätzlich kommen stündliche oder 2stündliche Instillationen der 10%igen Na-PAS-Lösung (1 Ampulle „Aminox“ = 2,0 g PAS auf 20 cm³ Aq. dest.) in Betracht, die in der Zeit zwischen den Augenbädern ein Absinken des durch diese erreichten PAS-Gehaltes im Auge möglichst vermeiden sollen. Eine Unterstützung durch iontophoretische Maßnahmen ist erwünscht, die gleichzeitige Anwendung von Hyaluronidase im Hinblick auf unsere experimentellen Beobachtungen dagegen weniger angezeigt. Dagegen könnten vielleicht — ähnlich wie bei Sulfonamiden [REISER (2)] — durch gleichzeitige lokale Anwendung geeigneter Netzmittel noch bessere Bedingungen für den Wirkstoffeintritt in das Auge geschaffen

werden. Im übrigen ist darauf zu achten, daß die PAS-Lösungen 2mal täglich frisch angesetzt werden, da sie durch ihren relativ schnellen Zerfall in m-Aminophenol bald an Wirksamkeit einbüßen. Der wünschenswert erscheinenden Anwendung von PAS-Salben, die in der Schweiz bereits geübt wird (BRÜCKNER), sind durch deren geringe Haltbarkeit bisher noch Grenzen gesetzt.

Wir führen gegenwärtig Versuche mit einer stabilen Salbe durch, die das PAS-Salz des Oxyprocain enthält und deren lokale Applikation (5mal täglich über mehrere Wochen) vom Kaninchenauge ohne Reizerscheinungen oder nachweisbare Schädigungen vertragen wird. Ob die Anwendung dieser Substanz auch am menschlichen Auge unbedenklich ist (anaesthesierende und hornhautschädigende Wirkung durch den Procainzusatz?), muß noch geprüft werden.

Außer der örtlichen PAS-Anwendung am Auge ist die zusätzliche Allgemeinapplikation des Wirkstoffes in allen Fällen einer durch Bacillennachweis gesicherten Augentuberkulose oder einer tuberkulös bedingten Augenerkrankung mit nachgewiesenem tuberkulösem Streuherd angezeigt. Sie ist es aber auch dann, wenn zwar kein spezifischer Focus aufgedeckt werden kann, eine auf Grund des klinischen Bildes der Augenerkrankung eingeleitete örtliche PAS-Anwendung aber erfolgreich zu sein scheint. Als Tagesdosis können, wie aus zahlreichen Mitteilungen hervorgeht, unbedenklich 10—15—20 g über längere Zeit — mit oder ohne Intervalle — gegeben werden. Die orale Applikation als einfachste Form der Darreichung führt nach einiger Zeit nicht selten zu unerwünschten Störungen seitens des Magen-Darmkanals. Außerdem sind mit ihr nur relativ niedrige Wirkstoffkonzentrationen im Organismus zu erreichen. Sie wird trotzdem der Einfachheit halber vielfach gewählt werden. Subcutane PAS-Depots (LAUENSTEIN und ROCKSTROH) sind wirkungsvoller; durch Zusatz von Hyaluronidase lassen sich dabei nicht nur größere Flüssigkeitsmengen ohne Beschwerden infundieren, sondern auch wesentlich höhere PAS-Konzentrationen in den Körpergeweben erzielen (EHRHART, PARAF). Intravenöse Injektionen führen zwar zu einem schnellen Anstieg, sind jedoch auch von einem raschen Wiederabfall der Blutkonzentrationen gefolgt; als Dauertropfinfusionen stellen sie eine erhebliche körperliche und psychische Belastung des Patienten dar und können außerdem Thrombosenbildung hervorrufen (EHRHART, LAUENSTEIN und ROCKSTROH). Im Hinblick auf diese Erwägungen und die Ergebnisse unserer Untersuchungen wird eine intensive Allgemeinbehandlung mit PAS zum Zwecke der Erzielung möglichst hoher Wirkstoffkonzentrationen in Blut und Auge demnach am besten durch subcutane Infusionen mit Hyaluronidasezusatz möglich sein. Nach dem Schema von EHRHART gibt man 25 Viscositätseinheiten Hyaluronidase subcutan und 5 min später 500 cm³ einer 2,7%igen Na-PAS-Lösung (= 13,5 g) an derselben Stelle als

Depot. Als zusätzliche Maßnahme kommt die gleichzeitige Anwendung von Substanzen in Betracht, die nach dem neueren Schrifttum als Retardmittel die PAS-Elimination verzögern und damit eine längere Verweildauer des Wirkstoffes im Organismus und höhere Blutkonzentrationen gewährleisten. Erwähnt seien von derartigen Stoffen das Benemid (CARR, KARLSON und BRIDGE), das Longacid (BRUCKSCHEN; WAGNER und MESSERICH) sowie das Irgapyrin (PULVER und WILHELM). Da das letztere zudem eine starke entzündungshemmende Wirkung besitzt, wird für schwerere, tuberkulös bedingte Augenerkrankungen, die man durch eine intensive Allgemeinbehandlung mit PAS zu beeinflussen trachtet, die kombinierte Anwendung subcutaner PAS-Depots + Hyaluronidasezusatz mit Irgapyringaben das Mittel der Wahl sein. Die oben besprochene, zusätzliche örtliche PAS-Anwendung sollte dabei aber nicht vergessen werden.

Zu der Frage, ob in der PAS-Therapie deren Natrium- oder Calciumsalz zu bevorzugen ist, läßt sich nach dem Ergebnis unserer experimentellen Untersuchungen folgendes sagen:

Sowohl bei der Allgemeinapplikation als auch bei lokaler Anwendung ist dem Na-PAS der Vorzug zu geben, da es infolge seiner besseren Permeationsfähigkeit durch Kammerwasserschranke und Hornhaut wesentlich höhere Wirkstoffkonzentrationen im Auge gewährleistet als das Calciumsalz der PAS. Jedoch wird man dabei mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß hohe Dosen von Na-PAS vor allem bei protrahierter Darreichung die Blut-Kammerwasserschranke im Sinne einer — wenn auch nur geringgradigen — Lockerung beeinflussen können. In Fällen, wo eine solche besonders bedenklich erscheint, wird man daher das Ca-PAS wählen oder aber zusammen mit dem Na-PAS gefäßabdichtende Mittel geben und dabei in Kauf nehmen müssen, daß dann weniger hohe Wirkstoffkonzentrationen im Auge zu erwarten sind.

Im Hinblick auf den Ernst tuberkulöser oder tuberkulös bedingter Augenerkrankungen wird — wenigstens zeitweise — deren klinische Behandlung und Beobachtung unerläßlich sein. Unter diesen Umständen dürfte der erforderliche Aufwand für die beschriebene intensive Allgemein- und Lokalbehandlung mit PAS keine Schwierigkeiten bereiten.

Da sich die vorliegenden Mitteilungen ausschließlich mit den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen befassen sollen, kann ihr Rahmen nicht durch eine detaillierte Darstellung unserer Erfahrungen bei der PAS-Anwendung am tuberkulös erkrankten menschlichen Auge überschritten werden.

Unsere diesbezüglichen, bisher noch nicht sehr umfangreichen Beobachtungen entsprechen im übrigen weitgehend denen anderer Autoren, die, soweit sie in der I. Mitteilung noch nicht berücksichtigt werden konnten, der Vollständigkeit halber auch kurz erwähnt werden sollen.

So haben kürzlich noch ROMANOWSKIJ sowie ORSONI über die günstige Wirkung von PAS auf Augenerkrankungen tuberkulösen Ursprunges berichtet. BRÜCKNER sah bei 17 von 46 Fällen mit tuberkulöser Uveitis einen bessernden oder heilenden PAS-Effekt und weist vor allem, ebenso wie FROLOV, auf die sehr gute Beeinflussbarkeit skrofulöser Augenerkrankungen durch lokale PAS-Anwendung am Auge hin.

Daß im Hinblick auf den meist negativen Bacillenbefund am Auge und die mannigfachen pharmakologischen Eigenschaften der PAS an einen weitgehend unspezifischen, wenn auch noch nicht genau bekannten Mechanismus ihrer Wirkung gedacht werden muß, wurde bereits in der I. Mitteilung angedeutet. Neuerdings wird von TRETHEWIE auf Grund von Versuchen am durch Eiweiß sensibilisierten Meerschweinchen eine antiallergische PAS-Wirkung diskutiert, während KEESER auf die Möglichkeit hinweist, daß die PAS auf dem Wege über eine Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems durch Cortisonmobilisierung wirksam sein könnte.

Eine endgültige Erklärung für die vielfach günstige Wirkung der PAS auf tuberkulös bedingten Augenerkrankungen steht jedoch noch aus.

Abschließend sei betont, daß die vorliegenden Mitteilungen keineswegs dazu bestimmt sein sollen, die PAS-Behandlung als einzigen therapeutisch aussichtsreichen Weg bei tuberkulös bedingten Augenerkrankungen zu empfehlen. Sie wird bei der Natur dieser oft schwer beeinflussbaren und immer wieder zu Rückfällen neigenden Leiden vielmehr nur ein therapeutischer Versuch unter oder im Verein mit anderen sein können. Hält man eine PAS-Behandlung aber für angezeigt, so dürften die praktischen Folgerungen, die sich aus den Beobachtungen im Tierexperiment ergeben, zur Erzielung möglichst hoher Wirkstoffkonzentrationen im Auge jedoch von Nutzen sein.

Zusammenfassung.

In umfangreichen Untersuchungen an Kaninchen wurde der Frage nachgegangen, unter welchen Bedingungen der allgemeinen und örtlichen PAS-Applikation sich möglichst hohe Wirkstoffkonzentrationen in Blut, Kammerwasser und verschiedenen Körpergeweben (Lunge, Uvea, Hornhaut) nachweisen lassen. Aus den mitgeteilten Untersuchungsergebnissen, die zugleich einen weiteren Beitrag zur Pharmakodynamik des Auges liefern, werden praktische Schlußfolgerungen für eine möglichst optimale PAS-Therapie tuberkulös bedingter Augenerkrankungen gezogen.

Literatur.

BELLOWS, J. G., and H. CHINN: Der Nachweis der Sulfanilamide im Auge. J. Amer. Med. Assoc. **112**, 2023 (1939). Ref. Zbl. Ophthalm. **44**, 538 (1940). — BRUCKSCHEN, E.: PAS-Medikation und ein nierenblockierendes Mittel. Med. Welt **1951**, 1579. — Medizinische **1952**, 1295. — BRÜCKNER, R.: Zur lokalen Anwendung von PAS bei Augenerkrankungen. Ophthalmologica (Basel) **125**, 393 (1953). — CARR, D. T., A. G. KARLSON and E. V. BRIDGE: Die Konzentration

von PAS im Serum und die tuberkulostatische Wirkung nach Gaben von PAS mit und ohne Benemid. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **27**, 209 (1952). Ref. Medizinische **1952**, 1379. — EGGER, P.: Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus. Helvet. med. Acta, Ser. A Suppl. **17** (1945). — EHRHART, H.: Die subcutane Infusion von PAS-Na bei Erwachsenen mit Hilfe der Apertase (Hyaluronidase Hoechst). Medizinische **1952**, 863. — FROLOV, G. F.: Vergleichsbefunde bei der Anwendung von Streptomycin und PAS bei scrofulösen Augenerkrankungen. Vestn. Oftalm. **32**, H. 4, 9 (1953). Ref. Zbl. Ophthalm. **62**, 15 (1954). — HOLLWICH, F.: Ergebnisse in der Behandlung von Augenkrankheiten mit Penicillin. Med. Mschr. **4**, 806 (1950). — HUMMELT, H.: Untersuchungen über das Verhalten der Blut-Kammerwasserschranke gegenüber radioaktivem Penicillin nach intramuskulärer Injektion beim Kaninchen. Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 154 (1954). — KEESER, E.: Neue Wege der Arzneitherapie. Med. Klin. **1954**, 38. — LAUNSTEIN, G. W., u. W. ROCKSTROH: Praktisches zur subcutanen PAS-Infusion. Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1148. — LINNEN, H. J.: Über Penicillinnachweis im Glaskörper des normalen und geschädigten Kaninchenauges. Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 388 (1951). — LÖHLEIN, W.: (1) Pharmakodynamische Gesetze im Stoffwechsel des Auges und seinen Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel. Arch. Augenheilk. **65**, 318 (1910). — (2) Über ein sinngemäßes örtliches und zeitliches Zusammenwirken der Allgemeinbehandlung und der lokalen Behandlung in der Augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk. **104**, 533 (1940). — ORSONI, J.: Ergebnisse der PAS-Behandlung bei Augentuberkulose. Atti Soc. ital. Oftalm. **12**, 9 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **61**, 230 (1954). — P'AN, S. Y.: Verteilung von Sulfanilamid in den Flüssigkeiten und Geweben des Auges nach örtlicher Zufuhr. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **46**, 31 (1941). — Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 44 (1942). — PARAF, J.: Presse méd. **1952**, 474. Ref. Medizinische **1952**, 1142. — PULVER, R., u. G. WILHELM: Über den Einfluß von Pyrazolen, insbesondere von Irgapyrin, auf die Blutkonzentration der p-Amino-salicylsäure (Retardwirkung). Schweiz. Z. Tbk. **9**, 87 (1952). — PUXKANDL, H., M. G. IBRAHIM u. H. TEWFIK: Untersuchungen über die Diffusion von Isonicotinsäurehydrazid in das Kammerwasser. Ophthalmologica (Basel) **126**, 387 (1953). — RAGAZ, L.: Zur Pharmakologie der p-Amino-salicylsäure. Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1213. — REISER, K. A.: (1) Studien zur Sulfonamidtherapie. III. Die Verteilung der Sulfonamide über Gewebe und Organe. Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 561 (1952). — (2) Studien zur Sulfonamidtherapie. IV. Experimentelle Untersuchungen über die örtliche Sulfonamidanwendung am Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 257 (1952). — ROMANOVSKIJ, M. M.: Ein PAS-Präparat in der Therapie der metastasierenden Augentuberkulose. Vestn. Oftalm. **30**, H. 6, 25 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **58**, 294 (1952). — SCHMID, A. E.: Ophthalmologica (Basel) **106**, 289 (1943). — TRETHEWIE, E. R.: Die Wirkung der Paraaminosalicylsäure auf die allergische Reaktion. Med. J. Austral. **1952**, 683. Ref. Medizinische **1952**, 1613. — WAGNER, R., u. J. MESSERICH: Die Verträglichkeit der Para-aminosalicylsäure (PAS) unter Berücksichtigung der Ergebnisse quantitativer Nachweise. Ärztl. Wschr. **1952**, 412. — WESSELY, K.: Die Methodik der Kammerwasseruntersuchung und der Kammerersatz bei Mensch und Versuchstier. Arch. Augenheilk. **93**, 184 (1923).

Dr. med. H. J. KÜCHLE, München 15, Universitäts-Augenklinik,
Mathildenstraße 8.

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. MÜLLER)
und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. Dr. W. DIRSCHERL).

Zur Frage des Vorkommens von Steroidhormonen im Glaskörper.

Von

ULRICH DARDENNE und HEINZ BREUER.

Mit 3 Textabbildungen.

Zur Behandlung verschiedenartiger Erkrankungen des Auges finden in zunehmendem Maße Steroidhormone Verwendung, insbesondere die der Nebennierenrinde (vgl. WOODS 1952 u.a.), oder deren Abkömmlinge (McDONALD, LEOPOLD, VOGEL und MÜLBERGER 1953, RAMA 1952), in selteneren Fällen aber auch männliche und weibliche Sexualhormone (JEANDELIZE, SEDAN und BORDELLI 1952, SASKIN, WALDMANN und PELNER 1951, HEINSIUS 1951, GRÖNBERG und SVANTESON 1951) oder deren Derivate (MÜLLER, MEYER-SCHWICKERATH und DARDENNE). In mehreren Arbeiten haben in jüngster Zeit italienische und besonders japanische Autoren (s. unten) die stoffwechselaktive Wirkung dieser Hormone an einzelnen isolierten Augenabschnitten untersucht. Klinisch weist das Auftreten von Netzhautveränderungen als Folge endokriner Dysregulationen (LAWRENCE 1948, BECKER 1952, BECKER und FRIEDENWALD 1954) oder langdauernder ACTH-Behandlung (BECKER 1952, HARVEY 1952) ebenfalls auf enge Beziehungen zwischen Steroidhormonen und Augenstoffwechsel hin. Über das Vorkommen von Steroidhormonen im Auge liegen genauere Untersuchungen bisher nur über den Gehalt des Kammerwassers an Nebennierenrindenhormonen vor. Es handelt sich um Bestimmungen des Gesamtgehaltes an Corticosteroiden der 17-oxy-Reihe [17-oxy-11-dehydrocorticosteron (Cortison), 17-oxy-corticosteron (Hydrocortison oder Compound F von KENDALL) und 17-oxy-11-desoxycorticosteron (Substanz S von REICHSTEIN)] mit Hilfe der Methode von PORTER und SILBER (1951). Desoxycorticosteron, 11-Dehydrocorticosteron und Corticosteron, sowie mehrere Umwandlungsprodukte der Corticosteroide werden hierbei nicht erfaßt. Die Untersucher (LEOPOLD und MAYLATH 1952, DE BERNARDINIS und BONAVOLONTA 1951, MONTANARI und LEPRI 1953) fanden bei einer zweiten Kammerwasserpunktion gegenüber der ersten Punktion einen Anstieg der Corticoide. LEPRI und MONTANARI (1954) berichten ebenfalls von einem Anstieg der Corticoide im Kammerwasser von Kaninchen nach fortgesetzten ACTH-Injektionen. Mit einer unspezifischen Nachweismethode hatten PAU und STÜTTGEN (1951) „den Hormonen nahestehende Steroids Substanzen“ und Oestron in Kammerwasser und Linse nachgewiesen.

Über das Vorkommen der übrigen Steroidhormone, ihre Umwandlung und ihren Abbau im Auge ist bisher noch nichts bekannt. Wir haben uns deshalb dieser Frage zugewandt und aus methodischen Gründen zunächst den Hormongehalt des Glaskörpers von Rinderaugen untersucht. Über das Ergebnis unserer bisherigen Untersuchungen berichten wir im folgenden.

Methodik.

Präparation und Aufbewahrung. Durchschnittlich 4 Std nach dem Tode der Rinder wurden die Glaskörper sorgfältig präpariert, anschließend bis zur Aufarbeitung unter wenig Benzol im Eisschrank bei $+2^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Es wurden nur solche Glaskörper untersucht, die frei von makroskopisch sichtbaren Trübungen oder sonstigen krankhaften Veränderungen waren.

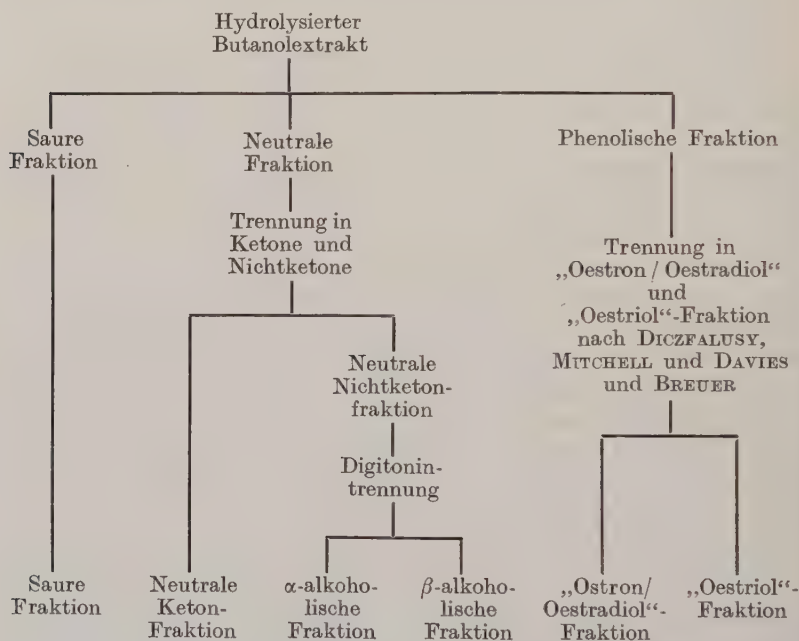


Abb. 1. Schema der Aufarbeitung des hydrolisierten Butanolextraktes aus Glaskörper.

Extraktion. 800 g Glaskörper wurden im Starmix homogenisiert, 2mal mit je 400 ml und einmal mit 200 ml frisch destilliertem Butanol bei Zimmertemperatur extrahiert. Beim Ausschütteln mit Butanol bildeten sich Emulsionen; die Trennung in wäßrige und alkoholische Phase erforderte scharfes Zentrifugieren. Die vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten Butanolextrakte wurden im Vakuum eingedampft, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur des umgebenden Wasserbades 45°C nicht überstieg.

Da mit Butanol neben den freien auch die gebundenen Steroide extrahiert werden, ist der besseren Nachweisbarkeit wegen eine Spaltung der konjugierten Verbindungen durch Hydrolyse erforderlich. Dazu wurde der Trockenrückstand

des Butanolextraktes in 60 ml Wasser aufgenommen und nach Zusatz von 10 ml konzentrierter Salzsäure 20 min am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Hydrolyse wurde die sofort abgekühlte Lösung 3mal mit je 80 ml Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherextrakte auf 100 ml eingengt.

Aufarbeitung (vgl. Abb. 1). Die ätherische Lösung wurde zunächst zur Abtrennung der sauren Bestandteile 2mal mit je 50 ml 10%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, dann zur Gewinnung der die Oestrogene enthaltenden phenolischen Fraktion 4mal mit je 70 ml 1 n Natronlauge ausgeschüttelt. In der ätherischen Lösung verbleibt die Neutralfraktion, die alle übrigen bekannten Steroide enthält.

Neutrale Fraktion. Zur Trennung der in dieser Fraktion vorliegenden Steroide in solche mit und ohne Ketogruppe wurde die ätherische Lösung zunächst mit wenig Wasser gewaschen, der Äther verdampft und der Rückstand (Gewicht 140 mg) mit 150 mg Girards-Reagens T (Trimethyl-ammoniumchlorid-N-essigsäurehydrazid) versetzt (vgl. DIRSCHERL und BREUER 1954). Anschließend wurde 1 ml Eisessig zugegeben und 40 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° C wurde das Reaktionsgemisch in 20 ml eiskaltes Wasser geschüttet, die wäßrige Lösung mit 10%iger Natriumcarbonatlösung neutralisiert und anschließend 4mal mit je 10 ml frisch destilliertem Äther extrahiert. Dabei durfte die Temperatur der wäßrigen Lösung 0° C nicht übersteigen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden einmal mit 10 ml Eisessig gewaschen (das Waschwasser wurde mit der wäßrigen Lösung vereinigt), eingedampft und der Rückstand getrocknet (*Nichtketone*). Die wäßrige Lösung, aus der die Nichtketone entfernt worden waren, wurde zur Freisetzung der Ketosteroide aus ihrer Bindung mit Girards-Reagenz T mit 2 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert, 12 Std stehengelassen und dann 4mal mit je 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden einmal mit 10 ml Eiswasser gewaschen und zur Trockne gedampft (*Ketone*).

Die neutrale Nichtketonfraktion wurde mit Digitonin in α -alkoholische und β -alkoholische Verbindungen getrennt. Die in diesen beiden Fraktionen enthaltenen Steroide unterscheiden sich hinsichtlich der räumlichen Stellung ihrer OH-Gruppen. Der Trockenrückstand der neutralen Nichtketone wurde mit der 5fachen Menge Digitonin in so viel 90%igem Alkohol versetzt, daß die alkoholische Lösung 1%ig an Digitonin war. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden 20 ml Äther zugegeben, 10 min zentrifugiert und der Niederschlag 2mal mit je 10 ml Äther ausgewaschen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden einmal mit 10 ml Wasser gewaschen, der Äther verdampft und der Rückstand getrocknet (*α -alkoholische Nichtketone*). Der Niederschlag, der die mit Digitonin gefällten β -alkoholischen Steroide und auch Sterine enthält, wurde nach Zugabe von 0,5 ml wasserfreiem Pyridin zur Spaltung der Digitonin- β -Steroidverbindung 3 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, die Lösung mit 10 ml Äther versetzt, zentrifugiert und der Niederschlag noch 2mal mit je 10 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden zur Entfernung von Pyridin einmal mit 10 ml verdünnter Schwefelsäure, dann mit 10 ml Wasser gewaschen, der Äther verdampft und der Rückstand getrocknet (*β -alkoholische Nichtketone*).

Phenolische Fraktion. Die Natronlauge, mit deren Hilfe die phenolischen Steroide (Oestrogene) aus dem ursprünglichen Ätherextrakt ausgeschüttelt worden waren, wurde mit Salzsäure auf p_H 8—9 gebracht und dann 2mal mit dem gleichen Volumen Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden eingedampft und nach DICZFALUSY (1953), MITCHELL und DAVIES (1954) und BREUER (1954) aufgearbeitet. Der Trockenrückstand wurde in 50 ml 50%igem Äthanol aufgenommen, 3mal mit jeweils demselben Volumen Petroläther extrahiert und die Petrolätherphase verworfen. Anschließend wurde die alkoholische Lösung im Vakuum ein-

gedampft, der Rückstand in 50 ml Toluol gelöst und 4mal mit je 15 ml 1 n Natronlauge und 2mal mit je 5 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Toluolphase wurde wiederum verworfen, die vereinigten Natronlaugeauszüge auf p_H 9 gebracht, 3 ml Puffer (bestehend aus 20 Teilen gesättigter Kaliumbicarbonat- und 1 Teil gesättigter Kaliumcarbonatlösung) zugegeben und 4mal mit jeweils dem 0,25fachen Volumen an Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt und eingedampft, der Rückstand unter Zusatz von 2 ml Äthanol in 10 ml Benzol gelöst. Die benzolische Lösung wurde zur Abtrennung von Oestriol 4mal mit jeweils dem halben Volumen Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde auf $\frac{1}{4}$ ihres Volumens eingengt, 3mal mit der gleichen Menge Äther extrahiert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand getrocknet („Oestriol“-Fraktion). Die benzolische Phase wurde ebenfalls eingedampft und der Rückstand getrocknet („Oestron/Oestradiol“-Fraktion).

Saure Fraktion. Zur Gewinnung der sauren Fraktion wurde die Natriumbicarbonatlösung auf p_H 6 angesäuert, 2mal mit jeweils der gleichen Menge Äther extrahiert und das Lösungsmittel verdampft.

Papierchromatographie. Die Rückstände der einzelnen Fraktionen wurden zum Teil papierchromatographisch weiter untersucht. Wir verwendeten Whatmanpapier Nr. 1 (Größe der Streifen: 12×25 cm), das nach der Imprägnierung mit Propylenglykol-Methanol (1:1) oder Formamid-Methanol (1:1) bei $40^\circ C$ angetrocknet wurde. Es wurde teils aufsteigend, teils absteigend bei $20^\circ C$ gearbeitet; Dauer der Versuche 1–4 Std. Nach Versuchsende wurden die Streifen getrocknet und die Lösungsmittelfronten unter der UV-Lampe markiert.

Farbreaktionen. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide in der neutralen Ketonfraktion erfolgte mit m-Dinitrobenzol nach der Methode von ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS (1952). Die Absorptionskurven der Farblösungen wurden im Bereich von 440 – $600 m\mu$ in Abständen von je $10 m\mu$ mit einem Unicam-Spektrophotometer aufgenommen.

Zum Nachweis der alkoholischen Nichtketosteroide in den neutralen Nichtketonfraktionen wurden die entsprechenden Papierchromatogramme nach ROSENKRANTZ (1953) mit einer an Antimontrichlorid gesättigten Nitrobenzollösung angefeuchtet und 4 min bei $100^\circ C$ getrocknet. Die erhaltenen Färbungen sind teilweise vom Reinheitsgrad der verwendeten Reagentien abhängig.

Die Sichtbarmachung der Oestrogene erfolgte mit dem Reagens nach FOLIN und CIOCALTEU (1927), wobei wir die Originallösung mit Wasser 1:1 verdünnten. Die Papierstreifen wurden durch diese Lösung gezogen, mit Filtrierpapier abgepreßt, in eine Ammoniakatmosphäre gebracht und dort bis zum Verschwinden der Gelbfärbung belassen (vgl. MITCHELL und DAVIES 1954).

Messung der UV-Absorption. Die Rückstände der einzelnen Fraktionen wurden in absolutem Äthanol gelöst und die UV-Absorptionskurven im Bereich von 220 bis $320 m\mu$ in Abständen von je $5 m\mu$ in einem Unicam-Spektrophotometer unter Verwendung von 10 mm Quarzvetten gemessen.

Ergebnisse.

Neutrale Ketonfraktion.

Wir haben diese Fraktion mit m-Dinitrobenzol auf ihren Gehalt an 17-Ketosteroiden untersucht und 750γ in 800 g Glaskörper, also rund $0,1 \text{ mg. \%}$ 17-Ketosteroide, nachweisen können (vgl. Abb. 2).

Zu den 17-Ketosteroiden gehören als wichtigste Vertreter Androsteron, Dehydroandrosteron, Androstan-3,17-dion, Δ^4 -Androsten-3,17-dion, Δ^4 -Androsten-3,11,17-trion (Adrenosteron), Ätiocholan-3 α -ol-17-

on, Ätiocholan-3 α -ol-11,17-on sowie Ätiocholan-3 α -,11 β -diol-17-on. Daneben umfaßt diese Verbindungsklasse noch zahlreiche andere Steroide, die im wesentlichen als Abbauprodukte der Nebennierenrindenhormone gelten. Wir können auf Grund unserer bisherigen Versuche noch nicht angeben, um welche Verbindungen es sich im einzelnen bei den im Glaskörper nachweisbaren 17-Ketosteroiden handelt.

Die Bestimmung der UV-Absorption der alkoholischen Lösung der neutralen Ketonfraktion ließ kein spezifisches Maximum bei 240 m μ , das auf die Anwesenheit von

Δ^4 -3-Ketosteroiden hinweist, erkennen. Zu diesen Verbindungen gehören z. B. neben Testosteron auch alle wirksamen Corticosteroide [Corticosteron, Desoxycorticosteron, 17-Oxy-11-dehydrocorticosteron (Cortison), 17-Oxy-corticosteron (Hydrocortison), 11-Dehydrocorticosteron und 17-Oxy-11-desoxycorticosteron]. Die Tatsache, daß wir bei 240 m μ kein Absorptionsmaximum feststellen konnten, schließt jedoch nicht die Anwesenheit

sehr kleiner Mengen der genannten Hormone im Glaskörper aus, da deren Nachweis durch Messung der UV-Absorption schon bei Anwesenheit geringer Verunreinigungen relativ unempfindlich wird. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, daß ein Teil der Corticosteroide im Glaskörper in einer umgewandelten Form vorliegt, bei der die Ketogruppe an C₃ und die Doppelbindung zwischen C₄ und C₅ hydriert wurde. Diese Tetrahydroverbindungen zeigen keine spezifische Absorption im Ultraviolett.

Neutrale Nichtketonfraktion.

Nach der Digitonintrennung der neutralen Nichtketone wurden die Rückstände der α - und β -alkoholischen Fraktionen in wenig Methanol gelöst und papierchromatographisch untersucht.

Es wurde im allgemeinen absteigend gearbeitet; als Imprägnierungsmittel diente Propylenglykol/Methanol (1:1), als mobile Phase n-Heptan, welches in üblicher Weise vor Beginn des Versuches mit Propylenglykol gesättigt worden war.

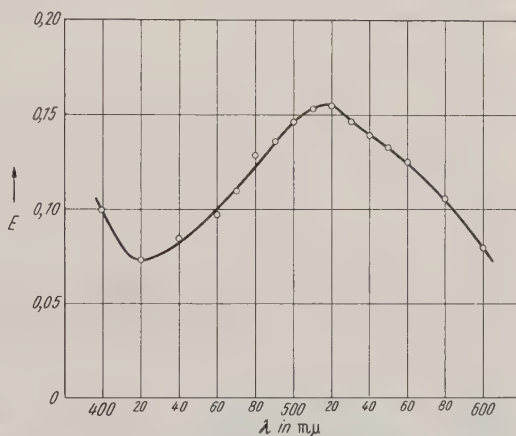


Abb. 2. Absorptionskurve der m-Dinitrobenzolreaktion der neutralen Ketonfraktion des hydrolysierten Butanol-extraktes von Rinderglaskörpern. Die Aufnahme der Absorptionskurve erfolgte im Abstand von je 10 m μ mit einem Unicam-Spektrophotometer.

Nach der Papierchromatographie ließen sich in der α -Fraktion mit Antimontrichlorid-Nitrobenzol ein blauer Fleck (R_f -Wert 0,95), in der β -Fraktion ein rot-violetter Fleck (R_f -Wert 0,90) darstellen (Abb. 3). Der Ausfall der Farbreaktion sowie die Größe der R_f -Werte sprachen für die Anwesenheit von Androstan-3 α -ol in der α -Fraktion und von



Abb. 3. Papierchromatogramme der α - und β -alkoholischen neutralen Nichtketonfraktionen des hydrolysierten Butanolextraktes von Rinderglas-körpern sowie von Androstan-3- α -ol und Cholesterin. System: Propylen-glykol-Methanol (1:1)/n-Heptan, absteigend. Dauer 3 Std. a α -alkoholische Nichtketonfraktion; b β -alkoholische Nichtketonfraktion; c 20 γ Androstan-3- α -ol; d 30 γ Cholesterin.

Androstan-3 β -ol oder Cholesterin in der β -Fraktion. Die Frage, ob es sich bei der in der α -Fraktion nachweisbaren Verbindung um Androstan-3- α -ol oder um ein ähnliches Steroid handelte, ließ sich nicht eindeutig entscheiden. Dagegen konnte mit Hilfe der Liebermann-Burchard-Reaktion, die mit Androstan-3 β -ol negativ ausfällt, in der β -Fraktion die Anwesenheit von Cholesterin sichergestellt werden. Über das Vorkommen von Cholesterin in Rinderglaskörpern ist bereits früher von mehreren Untersuchern berichtet worden (JESS 1922, 1923, KRAUSE 1935). Der von uns ermittelte Gehalt liegt mit 0,02 mg.-% etwas über dem von KRAUSE (1935) angegebenen Wert (0,012 mg.-%).

Phenolische Fraktion.

Die Rückstände der „Oestron/Oestradiol“-Fraktion (I) sowie der „Oestriol“-Fraktion (II) wurden nach Lösen in wenig Methanol papierchromatographisch untersucht.

Wir benutzten, bei absteigenden Versuchen, als Imprägnierungsmittel Formamid/Methanol (1:1). Als Laufmittel diente bei der Prüfung der

Fraktion I Chlorbenzol (mit Formamid gesättigt), zur Prüfung von Fraktion II Methylenchlorid (ebentalls mit Formamid gesättigt) (AXEL-ROD 1953).

Nach Anfärben der getrockneten Papierchromatogramme mit Folin und Ciocalteus-Reagens zeigten sich in der Fraktion I 2 blaue Flecken, von denen der eine einen R_f -Wert von 0, der andere einen solchen von 0,85 aufwies. Auf Grund des vorangegangenen Trennungsganges, der Farbreaktion sowie der Vergleichschromatogramme mit reinem Oestron (R_f -Wert 0,82) und β -Oestradiol dürfte es sich bei der in Fraktion I

nachgewiesenen Verbindung mit dem R_f -Wert von 0,85 um Oestron handeln, während sich β -Oestradiol nicht nachweisen ließ. Die halbquantitative Bestimmung von Oestron durch Vergleich der Farbtintensitäten ergab einen ungefähren Gehalt von 1 γ -% im Glaskörper.

Die Untersuchung der Fraktion II ergab keinen Hinweis für die Anwesenheit von Oestriol in den von uns untersuchten Glaskörpern. Somit scheint im Glaskörper Oestriol, das von den meisten Autoren als Umwandlungsprodukt von Oestron angegeben wird, nicht in Mengen vorzukommen, welche mit unserer Methode erfaßbar waren.

Saure Fraktion.

In dieser Fraktion konnten weder durch Messung der UV-Absorption noch mit Hilfe der m-Dinitrobenzolreaktion Verbindungen nachgewiesen werden, die im Zusammenhang mit der hier vorliegenden Fragestellung von Interesse sind.

Besprechung.

Die mitgeteilten Ergebnisse dürften eine weitere experimentelle Stütze für die Annahme darstellen, daß den Steroidhormonen auch im gesunden Auge eine stoffwechselbedeutsame Wirkung zukommt.

Die auf diesem Gebiet bisher in der Literatur vorliegenden experimentellen Ergebnisse sind fast alle auf Grund von in-vivo-Versuchen gewonnen worden. So hat DOBELLO (1952a u. b, 1953) den Glutathiongehalt von Kaninchenlinsen untersucht, nachdem er den Tieren ACTH, Cortison oder Desoxycorticosteronacetat (DOCA) injiziert hatte. Er fand dabei, daß sowohl DOCA als auch ACTH den Glutathionspiegel der Kaninchenlinse herabsetzen. Wenn er aber beide Hormone gleichzeitig verabreichte, hoben sie sich in ihrer Wirkung auf. Interessant war dabei ferner, daß auch der Menge des Hormons hierbei eine entscheidende Bedeutung zuzukommen scheint, denn in hohen Dosen hatten ACTH, DOCA und Cortison keinen Einfluß auf den Glutathiongehalt der Linse. Auf die konzentrationsabhängige Wirkungsweise der Steroidhormone haben vor allem DIRSCHERL und Mitarbeiter (vgl. DIRSCHERL 1952) hingewiesen. Eine Beeinflussung des Retinastoffwechsels durch Steroidhormone wurde von mehreren japanischen Autoren gefunden. Durch Injektion von Testosteronacetat konnte TOSHIYUKI (1952) eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme und der aeroben Glykolyse um 26 % bzw. 20 % erzielen. Bei weiblichen Tieren sanken diese Stoffwechselprozesse unter denselben Bedingungen um 13 % bzw. 11 %. KANO (1953) fand ebenfalls einen verstärkten Kohlenhydratabbau und eine Steigerung der aeroben Glykolyse in Retinagewebe von männlichen Kaninchen, denen er 8 Tage lang Testosteron-acetat bzw. -propionat injiziert hatte. Bei weiblichen Kaninchen wurde eine Hemmung dieser Stoffwechselvorgänge fest-

gestellt. Über gleiche Befunde berichtet ISHIKAWA (1953) von der Kaninchenhornhaut. Darüber hinaus konnte er bei weiblichen Tieren eine Aktivierung der aeroben Glykolyse durch Gaben von Oestron bzw. Progesteron erzielen. KUBOTA und MORIKAWA (1954) fanden eine Herabsetzung der aeroben Glykolyse der Retina von Kaninchen, denen sie ACTH injiziert hatten. Mit DOCA und Cortison konnte SHUICHI (1952) eine Hemmung des O_2 -Verbrauchs und der Glykolyse der Kaninchenretina erzielen.

Die Beeinflußbarkeit einzelner gereinigter Fermente, sowie der Atmung der aeroben und anaeroben Glykolyse verschiedener Tiergewebe durch Steroidhormone wurde in zahlreichen Arbeiten durch in-vitro-Versuche nachgewiesen (DIRSCHERL 1952, 1954).

In diesem Zusammenhang ist die Frage von Interesse, welche Bedeutung den Steroidhormonen im Glaskörper zukommt. Die Möglichkeit, daß es erst postmortal durch dann einsetzende Diffusionsvorgänge zu einem Eindringen der Hormone in den Glaskörper kommen kann, ist grundsätzlich nicht abzulehnen. Unter unseren Versuchsbedingungen halten wir jedoch solche Vorgänge für unwahrscheinlich, zumindest aber in ihrem Ausmaß für unbedeutend. Die Hormone könnten aber intravitam aus den umliegenden Geweben in den Glaskörper hineindiffundiert sein, ohne hier eine Stoffwechselwirkung auszuüben. Andererseits aber besteht die Möglichkeit, daß sie auch in diesem allgemein stoffwechselträgen Organ eine physiologische Bedeutung besitzen. Dabei ist unter Umständen an eine Beeinflussung von Fermenten zu denken. LEPRI und MONTANARI (1951) untersuchten z.B. die Hyaluronidase des Kammerwassers von Kaninchen unter dem Einfluß von ACTH und Nebennierenrindenhormonen. Der Hyaluronidasegehalt wurde dabei nach PYRIE gemessen an dem Grad der Hemmbarkeit der Mucinausfällung aus Rinderglaskörper durch Acetonessigsäure. Nach Verabfolgung von Gesamtextrakt aus Nebennierenrinden zeigte sich gegenüber Normaltieren ein leichter Anstieg der Glaskörpermucinausfällung in Gegenwart von Kammerwasser. Nach ACTH-Gaben trat eine wesentlich stärkere Fällung, also eine starke Herabsetzung der Hyaluronidase auf. KISHIMOTO (1953) stellte nach Gaben von Hypophysenvorderlappenhormon im Kammerwasser und Glaskörper eine Erhöhung des Gehaltes an Vitamin B_{12} , einer Vorstufe der Carboxylase, fest. Im Glaskörper wäre weiterhin eine Beeinflussung der Katalase denkbar. Dieses Ferment, welches von Lo CASCIO (1922) im Glaskörper aufgefunden wurde, wurde bei in-vitro-Versuchen nach DIRSCHERL, BERGMAYER und KRÜSKEMPER (1952) durch Testosteron und durch DOCA aktiviert und durch Oestradiol gehemmt. Zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang weiterhin, daß die im Glaskörper so reichlich vorkommende Cholinesterase (BRÜCKNER 1943) sowohl in vivo als auch in vitro durch Sexualhormone deutlich

beeinflußt wird (SAWYER und EVERETT 1946a und b, KRÜSKEMPER und DIRSCHERL 1952).

Noch viele Fragen über den genauen Wirkungsmechanismus sowohl der im gesunden Auge vorkommenden als auch der zu therapeutischen Zwecken verabreichten Hormone sind ungeklärt (WOODS 1952). Unsere Untersuchungen in dieser Richtung werden fortgesetzt.

Zusammenfassung.

800 g Glaskörper von Rinderaugen wurden mit Hilfe verschiedener Methoden auf ihren Gehalt an Steroidhormonen untersucht. Nach Aufarbeitung durch chemische Reinigungs- und Verteilungsverfahren ließen sich in der neutralen Ketonfraktion mit m-Dinitrobenzol rund 0,1 mg-% 17-Ketosteroiden, in der phenolischen Fraktion papierchromatographisch rund 1 γ -% Oestron nachweisen. In der neutralen Nichtketonfraktion konnte ebenfalls nach Papierchromatographie auf Grund der Farbreaktion mit Antimontrichlorid-Nitrobenzol die Anwesenheit eines α -alkoholischen Steroids wahrscheinlich gemacht werden, während in der β -Fraktion Cholesterin in Mengen von 0,02 mg-% aufgefunden wurde.

Literatur.

AXELROD, L. R.: J. of Biol. Chem. **201**, 59 (1953). — BECKER, B.: Ann. Int. Med. **37**, 273 (1952). — BECKER, B., u. J. FRIEDENWALD: Noch nicht veröffentlicht. Zit. nach BECKER u. Mitarb., Amer. J. Ophthalm. **38**, 53 (1954). — BERARDINIS, DE E., e G. BONAVALONTA: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **32**, 1336 (1951). — BREUER, H.: Biochem. Z. (im Druck). — BRÜCKNER, R.: Ophthalmologica (Basel) **106**, 200 (1943). — CASCIO, G. LO: Ann. Ottalm. **50**, 219 (1922). — DICZFALUSY, E.: Acta endocrinol. (Copenh.) Suppl. **12** (1953). — DIRSCHERL, W.: Symposium sur la Biochimie des Steroides, II. Congrès internationale de Biochimie, Paris 1952. — Erg. Physiol. **1954**. — DIRSCHERL, W., H.-U. BERGMAYER u. H. L. KRÜSKEMPER: Biochem. Z. **322**, 269 (1952). — DIRSCHERL, W., u. H. BREUER: Acta endocrinol. (Copenh.) **1954**. — DORELLO, U.: Rass. ital. Ottalm. **21**, 172 (1952a); **21**, 415 (1952b). Boll. Ocul. **32**, 646 (1953). — FOLIN, O., and G. CIOCALTEU: J. of Biol. Chem. **73**, 627 (1927). — GRÖNBERG, A., u. G. SVANTESON: Sv. Läkartidn. **48**, 2005 (1951). — HARVEY, A. M.: Bull. John Hopkins Hosp. **90**, 324 (1952). — HEINSIUS, E.: Graefes Arch. **151**, 365 (1951). — ISHIKAWA, M.: Acta Soc. ophthalm. jap. **57**, 729 (1953). — JEANDELIZE, P., J. SEDAN et P. BORDELLI: Bull. Soc. franç. Optalm. **65**, 408 (1952). — JESS, A.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **43**, 11 (1922). — Graefes Arch. **112**, 80 (1923). — KANO, T.: Acta Soc. ophthalm. jap. **57**, 148 (1953). — KISHIMOTO, M.: Acta Soc. ophthalm. jap. **57**, 1481 (1953). — KRAUSE, A. C.: Arch. of Ophthalm. **13**, 1022 (1935). — KRÜSKEMPER, H. L., u. W. DIRSCHERL: Biochem. Z. **323**, 505 (1953). — KUBOTA, K., u. S. MORIKAWA: Acta Soc. ophthalm. jap. **58**, 128 (1954). — LAWRENCE, R. D.: Brit. J. Ophthalm. **32**, 461 (1948). — LEOPOLD, I. H., and F. R. MAYLATH: Amer. J. Ophthalm. **35**, 932 (1952). — LEPRI, G., e L. MONTANARI: Atti Soc. oftalm. ital. **12**, 230 (1951). — Ophthalmologica (Basel) **127**, 110 (1954). — McDONALD, P. R., I. H. LEOPOLD, A. W. VOGEL and R. O. MÜLBERGER: Arch. of Ophthalm. **49**, 400 (1953). — MITCHELL, F. L., and R. E. DAVIES: Biochemic. J. **56**, 690 (1954). — MONTANARI, L., e G. LEPRI:

Rass. ital. Ottalm. **22**, 305 (1953). — MÜLLER, H. K., G. MEYER-SCHWICKERATH u. U. DARDENNE: Noch nicht veröffentlicht. — PAU, H., u. G. STÜTTGEN: Graefes Arch. **151**, 343 (1951). — PORTER, C. C., u. R. H. SILLER: J. of Biol. Chem. **185**, 201 (1951). — RAMA, G.: Giorn. ital. Oftalm. **5**, 42 (1952). — ROSENKRANTZ, H.: Arch. of Biochem. **44**, 1 (1953). — SASKIN, E., S. WALDMANN and L. PELNER: Amer. J. Ophthalm. **34**, 613 (1951). — SAWYER, C. H., and J. W. EVERETT: Endocrinology **39**, 307, 323 (1946). — SHUICHI, M.: Acta Soc. ophthalm. jap. **56**, 804 (1952). — TOSHIYUKI, K.: Acta Soc. ophthalm. jap. **56**, 810 (1952). — WOODS, A. C.: Brit. J. Ophthalm. **36**, 401 (1952). — ZIMMERMANN, W., H. U. ANTON u. D. PONTIUS: Hoppe-Seylers Z. **289**, 91 (1952).

Dr. ULRICH DARDENNE, Bonn, Universitäts-Augenklinik.

Dr. HEINZ BREUER, z. Z. Department of Biochemistry, The University, Sheffield, 10, England.

Aus der Forschungs- und Entwicklungsstelle des VEB Arzneimittelwerk Dresden
(Leiter: Doz. Dr. habil. R. THREN).

Untersuchungen über die Resorptionsfähigkeit verschiedener Pharmaka in der vorderen Augenkammer des Kaninchens.

Von

FRIEDRICH NAUMANN.

Von der Universitäts-Augenklinik Rostock (Direktor: Prof. Dr. COMBERG) kam die Anregung, tierexperimentelle Versuche zur Feststellung der Verträglichkeit von Thrombin in der vorderen Augenkammer durchzuführen.

Es sollte damit die Grundlage für eine Anwendung von Thrombin bei intraocularen Operationen gegeben werden.

Wir haben in ziemlich ausgedehnten Versuchsreihen am Kaninchen „Thrombin AWD“ in verschiedenen Formen in die vordere Augenkammer injiziert oder implantiert und haben zusätzlich das zweite auf hämatologischer Basis gewonnene Haemostypticum, die Thrombokinase, den gleichen Prüfungen unterworfen. Weiterhin sind noch Substanzen, deren Verhalten in der vorderen Augenkammer für die Ophthalmologie von Interesse ist, den gleichen tierexperimentellen Untersuchungen unterzogen worden.

Methode.

Kaninchen im Gewicht von 2—3 kg wurden mit Äthylurethan 1:10, 1,3 g/kg subcutan narkotisiert, wobei nur zeitweise etwas Äther nachgegeben werden mußte. In den späteren Versuchsreihen benutzten wir Kalypnon 1:25, 90 mg/kg, intramuskulär, das sich ebenfalls gut als Vollnarkoticum eignet. Zur Applikation der zu prüfenden Substanzen in die vordere Augenkammer wurde der Augapfel etwas nach innen gedrückt und auf den oberen Anteil der Cornea ein kleiner Mulltupfer gelegt. Durch leichten Druck mit dem linken Zeigefinger auf diesen wurde der Bulbus fixiert, dann wurde ein stumpfer Haken eingelegt, der vor allem die Nickhaut fernhielt. Die Injektion der flüssigen Substanzen nahmen wir mit einer feinen dünnen sterilen Kanüle vor, und zwar so, daß sie nahezu parallel zur Irisebene in der vorderen Augenkammer vorgeschoben wurde, was von außen gut zu beobachten war.

Zunächst ließen wir etwas Kammerwasser ablaufen, bis die Cornea erschlaffte. Anschließend wurden die im Text angegebenen Mengen injiziert. Um auch ölige Lösungen applizieren zu können, haben wir vorher die Cornea mit einem dünnen Skalpell so lange geritzt, bis Kammer-

wasser ablief. Die Injektion nahmen wir dann mit einer Tuberkulinspritze ohne Kanüle vor und gaben 0,1—0,2 cm³. Da sich hierbei oft noch kleine Mengen der Substanz in der Spritze festklemmten, haben wir eine Spritze selbst konstruiert, die nur aus einem dünnen Rohr mit fest eingepaßtem Stempel aus Messing bestand. Diese Konstruktion ließ eine quantitative Applikation ölicher, breiförmiger oder aufgeschwemmter Substanzen zu.

Auf Empfehlung von Herrn Oberarzt Dr. HEYDENREICH wurde die Einstich- bzw. Einschnittstelle auf das Übergangsgebiet von Sklera zu Cornea verlagert und mit sonst gleicher Technik vorgegangen. Wir haben die gesamte Versuchsreihe mit der gleichen Anzahl von Tieren und gleichen Substanzen, aber unter Unterlassung der Versuche mit *Oleum pedum tauri*, mit dieser Methode wiederholt. Es kann vorausnehmend mitgeteilt werden, daß die Resorptionserscheinungen dabei die gleichen wie mit der ersten Methode waren.

Mitunter drückte sich nach Beendigung der Injektion wieder etwas von den injizierten Lösungen durch die Einstichstelle nach außen. Deshalb kann nicht immer ein genaues quantitatives Maß der in die vordere Augenkammer wirklich applizierten Menge der gelösten Pharmaka angegeben werden.

Wir haben festgestellt, daß sich die Kaninchenrasse der blauäugigen „Weißen Wiener“ für diese Versuche am besten eignet, da die Resorptionserscheinungen sehr gut von außen, buchstäblich am „Auge abgelesen“ werden können.

Versuche.

1. *Thrombin*.

Thrombin, 10—20 NIH-Einheiten, in *Ol. pedum tauri*, rief eine Corneatrübung hervor, die 13—20 Tage anhielt. Das Präparat bleibt über der Pupille liegen und wird kaum resorbiert. Selbst nach 28 Tagen ist noch keine wesentliche Abnahme der Präparatmenge festzustellen. In einem Falle trat 18 Tage post operationem eine eitrige Conjunctivitis auf. Wir behandelten dieses Tier mit 100000 IE Penicillin AWD intramuskulär und 40 Std später mit der gleichen Menge. 24 Std nach der ersten Penicillininjektion war bereits ein deutliches Abklingen der Conjunctivitis zu verzeichnen und nach 48 Std war sie verschwunden.

Thrombin, in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, verwendeten wir gleich in größerer Menge und zwar 50 NIH-Einheiten. Hier traten Conjunctivitiden nur bei der Hälfte der Tiere auf und dann auch schwächer als bei den übrigen. Nach der Applikation entstehen zwar ebenfalls Corneatrübungen, aber nur im Einstichgebiet und diese sind bereits nach 4—6 Tagen verschwunden. In gleicher Zeit ist auch das Präparat völlig oder nahezu völlig resorbiert. Vereinzelt entstehen leichte Hyperämien an Sklera und Iris. Bei einem Tier war aber noch nach 14 Tagen ein Rest des Präparates über der Pupille zu sehen, wobei wir zunächst zu der Annahme neigten, daß es sich dabei um Fibrin handelt. Die später durchgeführten Untersuchungen mit der Spaltlampe haben diese Annahme bestätigt.

Schließlich wurde noch Thrombin als ungelöste Substanz in folgenden Mengen appliziert:

1. 20 NIH-Einheiten; 2. 25 NIH-Einheiten; 3. 50 NIH-Einheiten.

Nach 20 NIH-Einheiten war lediglich im Bezirk der Applikation eine Iris-hyperämie festzustellen. Diese war nach 11 Tagen verschwunden. Eine leichte Corneatrübung hielt bis zum 7. Tag an und das Präparat war bis zum 14. Tag restlos resorbiert. 25 NIH-Einheiten bewirkten ähnliche Erscheinungen, jedoch blieb bis zum 25. Tag post operationem ein feines Häutchen über der Pupille liegen. Nach 50 NIH-Einheiten entstand eine sehr starke Hyperämie der Iris und eine eitrige Conjunctivitis. Auch hier behandelten wir das Tier mit 2 mal 100000 IE Penicillin AWD im Abstand von 5 Tagen und nahmen dazwischen täglich Spülungen mit warmen Kamilleninfus vor. Nach der 2. Injektion war die Entzündung fast restlos abgeklungen. 28 Tage post operationem ist das Präparat bis auf ein sagokorngroßes Stück resorbiert. Vom 45. Tag an stellt sich eine pralle Füllung der Augenkammer ein, die auch nach Applikation von 70000 IE Penicillin intramuskulär nicht wesentlich zurückgeht. Alle übrigen Erscheinungen sind verschwunden.

In einer 4. Versuchsreihe wurde Thrombin in physiologischer Kochsalzlösung so gelöst, daß in der applizierten Menge von 0,1 ml 33 NIH-Einheiten gelöst waren. Hierbei zeigte sich, daß bei 2 Tieren sämtliche Erscheinungen, wie sie bisher überall auftraten, also Irishyperämie, Conjunctivitis zwischen dem 13. und 17. Tag post operationem verschwunden und die Stichstellenabheilung beendet waren. Eine leichte Corneatrübung war bereits nach 3 Tagen nicht mehr nachweisbar. Auch trat eine Pupillenverengung ein, die am 7. Tag zurückging und bei allen Tieren am 16. Tag nicht mehr festzustellen war.

2. Thrombokinase.

Der Ampulleninhalt von etwa 10 mg Thrombokinase wurde in 0,2 ml Ol. ped. tauri pro injectione gelöst und wie beschrieben appliziert. Danach trat bei allen Tieren eine deutliche Corneatrübung auf, die nach 6—8 Tagen post operationem zwar langsam nachließ, aber nach 20 Tagen immer noch festzustellen war. An Sklera und Iris entstand eine deutliche Hyperämie. Das Präparat befindet sich 28 Tage post operationem immer noch sichtbar über der Pupille. Selbst bis zum 45. Tag post operationem hat noch keine weitere Resorption stattgefunden. Thrombokinase, 3 und 5 mg in physiologischer Kochsalzlösung, erzeugte zunächst ebenfalls eine Conjunctivitis und Irishyperämie. Die Corneatrübung bleibt hier nur im Bereich der Einstichstelle und ist nach 2—3 Tagen nahezu restlos verschwunden. Mitunter bleibt über der Pupille ein winziges Häutchen zurück, das aber ebenfalls nach weiteren 2—3 Tagen verschwindet. Nach etwa 12 Tagen ist bis auf eine schwache Hyperämie im Einstichgebiet der gesamte sichtbare Augapfel ohne Befund und nach 27 Tagen ist auch die Hyperämie restlos abgeklungen. In einem Falle war bereits nach 6 Tagen das ganze Auge o. B.

Wurde Thrombokinase in physiologischer Kochsalzlösung so gelöst, daß in der Menge von 0,1 3,3 mg enthalten waren und an der Grenze zwischen Cornea und Sklera appliziert, so war die Verträglichkeit so gut, daß alle 3 in Behandlung genommenen Tiere nach 6 und 9 Tagen o. B. waren mit der Ausnahme, daß bei einem Tier ein punktförmiges Häutchen etwa 10 Tage über der Pupille liegenblieb.

Thrombokinase als feste Substanz wurde in folgenden Mengen mit der von uns konstruierten Kanüle appliziert:

1. 0,1 mg; 2. 1,0 mg; 3. 2,5 mg; 4. 4,0 mg.

Für die ersten 3 Dosen ergaben sich ebenfalls keine besonderen Komplikationen, so daß die Tiere am 15. Tag post operationem mit o. B. zu bezeichnen waren.

Corneatrübungen traten nur in den ersten beiden Tagen sehr schwach auf. Lediglich nach 4 mg blieb ein kleiner punktförmiger Rest eines milchigen Häutchens über der Pupille bis zum 28. Tag liegen.

3. Kontrollen.

Zur Kontrolle sind einige Tiere nur mit *Ol. ped. tauri* versehen worden. Es zeigten sich die gleichen Erscheinungen wie unter Abschnitt 1 und 2 beschrieben. Bei einigen Tieren hellte sich die Cornea nach 14—18 Tagen auf, auch die Pupille wurde frei vom Präparat, aber dieses selbst ist bis heute, das sind 45 Tage post operationem noch in der vorderen Augenkammer fast völlig unresorbiert vorhanden.

Obwohl ölige Substanzen von vornherein eine längere Resorptionsdauer und eine Trübung erwarten lassen, haben wir dieses Lösungsmittel mit in unsere Versuchsreihe aufgenommen, weil sich *Ol. ped. tauri* in vielen Arzneimitteltzubereitungen an Stelle von Pflanzenöl sehr gut bewährt hat. Das verwendete *Ol. ped. tauri* weist folgende Eigenschaften auf:

Dichte.	0,914—0,918	Freie Fettsäure	0,04—0,35
Brechungsindex	1,465—1,469	Jodzahl	67—82
Viscosität	11—13 E	Verseifungszahl	192—198
Stockpunkt	10—15°		

Weiterhin wurde die physiologische Kochsalzlösung zur Kontrolle mehreren Tieren appliziert, wobei erwartungsgemäß keine makroskopisch sichtbaren Reaktionen auftraten.

4. Gelatineschwamm.

Wir prüften den Gelatineschwamm (GS) auf sein Verhalten in der vorderen Augenkammer, weil sich dieser in einer anderen Versuchsreihe als gutes Haemostypticum bewährt hat. Er erwies sich auch bei chirurgischen Eingriffen als solches sehr gut und wurde in Implantationsversuchen subcutan, intramuskulär und in die Bauchhöhle nach verschieden langer Zeit restlos ohne wesentliche makroskopisch erkennbare Reizerscheinungen resorbiert. Darüber soll gesondert berichtet werden. Es wurden von lyophil getrocknetem GS Stücke in folgenden Größen implantiert:

1. $2,5 \times 4,0 \times 2,0$ mm; 2. $3,0 \times 5,0 \times 2,0$; 3. $4,0 \times 5,0 \times 2,0$ mm.

Es zeigte sich, daß der GS reizlos vertragen wurde und lediglich durch das Kammerwasser eine leichte Auflockerung erfuhr. Nach anfänglich dadurch entstehender geringfügiger Vergrößerung seines Volumens wird er schon nach wenigen Tagen durch Resorption kleiner und ist schließlich nach 18 Tagen fast restlos verschwunden. 36 Tage post operationem ist nicht mehr die geringste Spur zu sehen.

5. Gelatineschwamm + Thrombin.

Da in der Chirurgie GS vielfach nach vorherigem Tränken mit Thrombin verwendet wird, haben wir ebenfalls vor der Applikation den Schwamm in Thrombinlösung getaucht. Dabei wurde die aufgesaugte Thrombinmenge genau bestimmt und folgende Gelatineschwamm-Thrombinstücke implantiert:

1. $2,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 1,1 NIH-Einheiten Thrombin
2. $3,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 1,6 NIH-Einheiten Thrombin
3. $4,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 2,2 NIH-Einheiten Thrombin.

Nach Applikation dieser Substanz entsteht zunächst eine deutliche Iris-hyperämie, Pupillenverengung und im Gebiet der Einschnittstelle eine Cornea-trübung. Die Irishyperämie klingt nach wenigen Tagen ab und ist bei Größe 1

nach 7 Tagen, bei Größe 2 nach 16 Tagen und bei Größe 3 nach 24 Tagen verschwunden, während die Schnittstelle selbst nach 8 Tagen restlos verheilt und die Pupillenbreite nach 26 Tagen, bei Größe 3 nach 40 Tagen, normalisiert ist. Das Präparat selbst ist am 24. Tag post operationem wesentlich verkleinert, so daß es nur noch in punktförmiger Größe zu sehen ist und nach 37 Tagen kann man noch einen Rest in Größe etwa einer feinen Bleistiftspitze finden. Die wahrscheinlich durch die Operation bedingte Conjunctivitis ist nach 16—24 Tagen völlig abgeklungen.

6. *Gelatineschwamm + Thrombokinese.*

Für eine weitere Versuchsreihe wurde GS in Thrombokinaselösung getaucht und folgende Größen nach beschriebener Methodik implantiert:

1. $2,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 1,7 mg Thrombokinese
2. $3,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 2,5 mg Thrombokinese
3. $4,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 3,3 mg Thrombokinese

Es entstand auch hier eine Irishyperämie, die etwas schwächer als bei GS + Thrombin und am 16. Tag restlos abgeklungen war. Bei Größe 3 war sie nach 24 Tagen verschwunden. Die Cornea wurde über dem Schwammstückchen schwach getrübt, d.h. wahrscheinlich erschien sie durch den Schwamm trüb. Diese Erscheinung ging nach 17 Tagen ebenfalls vorüber und der GS war lediglich als kleiner Rest zu sehen. Am 37. Tag besaß er etwa Hirsekorngröße und hat sich zur Zeit der Ausfertigung dieses Berichtes auf Bleistiftspitzengröße weiter verringert (45 Tage).

7. *Gelatineschwamm + Collargol.*

Das Collargol war bereits bei der Herstellung des GS im Verhältnis von 3% zugegeben worden. Wir verwendeten von diesen GS + Collargol zur Implantation folgende 3 Größen:

1. $2,5 \times 1,7 \times 2$ mm + 0,01 mg Collargol
2. $2,5 \times 3,5 \times 2$ mm + 0,02 mg Collargol
3. $5,0 \times 3,5 \times 2$ mm + 0,03 mg Collargol

Für die erste Größe war nur am 1. Tag eine Hyperämie der Iris festzustellen. Auch die Schnittstelle war am 2. Tag abgeheilt, während die Pupille bis zum 14. Tag etwas verkleinert blieb, die Corneatrübung jedoch schon am 3. Tag post operationem verschwand. Das Präparat war am 19. Tag bis auf die Größe eines kleinen Stecknadelkopfes resorbiert. Merkwürdigerweise zeigte sich nach der Applikation der 2. Substanzgröße bis zum 8. Tag post operationem eine Irishyperämie und die Corneatrübung hielt bis zum 6. Tag an. Das Präparat war am 19. Tag wie nach Größe 1 resorbiert, d.h. auch hier blieb ein Rest vom Durchmesser etwa einer größeren Stecknadelkuppe auf der Iris liegen. Die Größe 3 erzeugte Irishyperämie bis zum 10. Tag, aber ein Abheilen der Schnittstelle fand bereits bis zum 4. Tag post operationem statt. Die Corneatrübung hielt bis zum 10. Tag an und das Präparat war wiederum am 19. Tag resorbiert, doch war der zurückbleibende schwarzbraune Fleck wesentlich größer. Wir vermuten, daß nur der GS resorbiert worden ist und das Collargol als nicht resorbierbares Silber ausscheidet und auf der Iris liegenbleibt.

8. *Gelatineschwamm + Rutabion.*

Auch hier konnte die vom Schwamm aufgenommene Menge quantitativ genau ermittelt werden. Danach wurden folgende 3 Größen implantiert:

1. $2,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 0,5 mg Rutin (als flüssiges Rutabion)
2. $3,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 0,8 mg Rutin (als flüssiges Rutabion)
3. $4,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 1,0 mg Rutin (als flüssiges Rutabion)

Hier ergaben sich für alle 3 Größen nahezu die gleichen Reaktionen, eine allmählich abklingende Hyperämie, die am 10. Tage post operationem verschwunden war und eine Pupillenverengung, die sich bis zum 18. Tag normalisierte. Die Schnittstelle war bereits 10 Tage post operationem nicht mehr erkennbar. Eine Corneatrübung trat nur am 1. Tag bei den Größen 1 und 3 auf, während das mit der Größe 2 behandelte Tier bis zum 6. Tag eine leichte Trübung erkennen ließ. Die leichte Conjunctivitis hielt bis zum 9. Tag an. Das Präparat selbst wurde aber nur sehr langsam resorbiert. Auch bis 45 Tage post operationem ist es noch nicht restlos verschwunden.

9. *Rutin*.

Mit der eingangs beschriebenen Kanüle wurde ferner Rutin krist. in die vordere Augenkammer quantitativ appliziert. Folgende Mengen Rutin wurden gegeben:

1. 3 mg; 2. 9 mg; 3. 15 mg.

Nach diesen Rutinmengen zeigte sich bei allen Tieren eine mäßig starke Iris-hyperämie, die nach 3 mg Rutin 17 Tage anhielt, bei den beiden anderen Mengen 22 Tage. Die Pupillenverengung hielt etwa 17 Tage an. Eine Corneatrübung trat hier nicht auf. Das Präparat selbst war am 15. Tag bis auf einen kleinen Rest resorbiert. Diese kleine Substanzmenge schrumpfte auf Stecknadelkopfgröße zusammen und ist allerdings noch am 43. Tag post operationem zu sehen; 15 mg Rutin erforderten natürlich eine längere Zeit der Resorption, so daß selbst am 57. Tag noch Reste zu erkennen sind.

10. *Rutabion*.

Es wurde 0,1 ml an je 3 Tieren in die vordere Augenkammer injiziert. Diese Menge ampulliertes Präparat enthält 5 mg Rutin. Rutabion erzeugte eine deutliche braun-gelbe Verfärbung des gesamten sichtbaren Augengebietes, die sich aber schon nach Stunden abzuschwächen begann, um nach knapp 24 Std völlig verschwunden zu sein.

Irgendwelche Reizerscheinungen, wie sie vorher beschrieben wurden, traten nach Rutabion nicht ein. Lediglich war eine schwache Conjunctivitis festzustellen, die bereits am 3. Tag verschwand.

In der letzten Versuchsreihe wurde nun das Verhalten von einigen Penicillinpräparaten in der vorderen Augenkammer untersucht.

11. *Penicillin*.

Wir lösten reines Calciumpenicillin in physiologischer Kochsalzlösung so, daß in der injizierten Menge von 0,1 ml 10000 IE enthalten waren. Diese Menge konnte bei 3 Tieren genau appliziert werden. Bei einem Tier war die Irishyperämie nach 7 Tagen verschwunden, desgleichen die Corneatrübung und die Conjunctivitis. Auch die Einstichstelle war am 8. Tag völlig verheilt. Bei den beiden anderen Tieren waren diese Erscheinungen bereits nach 3 Tagen völlig abgeklungen und am 4. Tag war das gesamte Operationsgebiet o.B.

Mit der beschriebenen Kanüle haben wir Penicillin ungelöst, und zwar genau 10 mg = 15000 IE, bei einem Tier applizieren können. Es stellte sich auch hier eine Irishyperämie ein, die am 13. Tag verschwunden war. Die Schnittstelle benötigte 12 Tage bis zur völligen Heilung. Die Cornea trübte sich sehr stark in einer milchig weißen Farbe. Sie hellte sich vom 2. Tag an täglich weiter auf, die Trübung ist aber bis zum 28. Tag post operationem noch schwach vorhanden. Auch die Pupillenverengung ist nach 28 Tagen noch nicht ganz behoben. Selbst bis zum 45. Tag nach der Implantation ist noch ein kleiner Rest Präparat unter der inzwischen aufgehellten Cornea festzustellen. Die vordere Augenkammer zeigte

zwischen dem 12. und 20. Tag eine deutliche Vorwölbung. Beim 2. und 3. Tier war die genaue Applikation nicht ganz gelungen, es ist aber sicher mit etwa 7 mg = 10000 IE zu rechnen. Hier war die Irishyperämie nach 12 Tagen bzw. 20 Tagen vorüber, ebenso die leichte Conjunctivitis. Gleiche Heilungsdauer benötigte die Schnittstelle, während sich die Pupillenverengung nach 20 Tagen normalisierte. Interessanterweise zeigten sich auch hier Corneatrübungen, die schnell in ihrer Intensität nachließen und lediglich über dem Präparat sichtbar waren. Obwohl mittlerweile, d.h. 28 Tage post operationem, das Präparat resorbiert ist, sind die Corneatrübungen noch nicht verschwunden.

12. Gelatineschwamm + Penicillin.

Schließlich wurde GS mit Penicillinlösung getränkt und folgende Größen implantiert:

1. $5,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 2700 IE Penicillin mit physiologischer Kochsalzlösung
2. $3,0 \times 4,0 \times 2,0$ mm + 1600 IE Penicillin mit physiologischer Kochsalzlösung
3. $2,0 \times 4,0 \times 3,0$ mm + 1100 IE Penicillin mit physiologischer Kochsalzlösung

Es zeigte sich bei der Größe 1, daß die Irishyperämie nach 28 Tagen verschwunden war und die Schnittstelle in gleicher Zeit zur Abheilung kam; ebenso verhielt sich die entstandene leichte Conjunctivitis. Über dem Implantat erschien eine Corneatrübung, sonst war dieselbe o.B. Das Präparat wurde langsam resorbiert. Lediglich ist bis zum 29. Tag post operationem ein schleierförmiges Häutchen über der Pupille liegengeblieben. Bei der Größe 2 waren die Begleiterscheinungen die gleichen, aber das Präparat ist 29 Tage post operationem nur wenig resorbiert und noch als glasiges Gebilde deutlich erkennbar. Erst am 45. Tag nach der Implantation war die Resorption vollständig.

Untersuchungen mit der Spaltlampe.

Die Reaktionen an der Cornea, insbesondere deren Trübungen, und die häutchenartigen Gebilde über der Pupille sind ophthalmologisch die wichtigsten. Näheren Aufschluß über die Ursache und die Art dieser Erscheinungen konnten erst Untersuchungen mit der Spaltlampe ergeben¹. Es zeigte sich bei *Thrombin*, daß eine leichte Mischinjektion vorliegt. Die Cornea ist klar, während auf der Linsenoberfläche ein ausgedehntes sanguinolentes Fibringerinnsel liegt. Die mit *Thrombo-kinase* behandelten Tiere wiesen eine große, ziemlich scharf begrenzte Fibrinflocke in der vorderen Augenkammer, die fast den ganzen Pupillenraum einnimmt, auf. *Penicillin*, als ungelöste Substanz, ruft eine rundliche, zentral ziemlich dichte Trübung des Hornhautparenchyms, in deren Bereich ein Ödem des Hornhautepithels vorhanden ist, hervor. *Gelatineschwamm* + *Penicillin* läßt den Augapfel glatt und reizlos erscheinen. Im Implantationsbezirk zeigte sich eine Verwachsung der Iriswand mit der Hornhauthinterfläche. Zentrumwärts von dieser Verwachsung liegen glasähnliche Nadeln (Gelatineschwamm oder Peni-

¹ Für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit mit der Spaltlampe sagen wir dem Chefarzt der Augenklinik des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt, Herrn Dr. KLECKER, unseren verbindlichsten Dank.

cillin?). Auf der linken Oberfläche, etwa im Zentrum der Pupille, liegt deutlich ein Fibrinbätzchen.

Die Untersuchungen mit der Spaltlampe ergaben ziemlich eindeutig, daß die pathologischen Befunde bei keinem Tier als Operationsfolge anzusehen sind und die Hornhauttrübung bei dem mit kristallinem Penicillin implantierten Tier höchstwahrscheinlich eine Ernährungsstörung darstellt. Dies wird besonders durch die Eigenart der ringförmig um die Trübung erhalten gebliebenen klaren Zone wahrscheinlich gemacht. Weiterhin war noch zu beobachten, daß sich über dem Gelatineimplantat von der Iris her zwei neue Gefäße ausgebildet hatten. Da die Kanincheniris im Vergleich zur menschlichen Iris reichlicher durchblutet ist, sind die vereinzelt deutlich auftretenden Irisgefäße nicht a priori als pathologische, sondern als physiologische Reaktion aufzufassen.

Diskussion.

Unseres Wissens sind bisher in der Literatur nur spärliche Angaben über die experimentelle Applikation von Pharmaka in die vordere Augenkammer von Versuchstieren erschienen. Erst kürzlich wurde eine Arbeit (TOPALIS und BÖHRINGER) referiert, in der das Verhalten von Cortison in der vorderen Augenkammer von Kaninchen beschrieben wird. Es sind hierbei im wesentlichen Erscheinungen beobachtet worden, die sich mit unseren Befunden weitgehend decken. Transplantationsversuche, also die Überführung ganzer Organe oder Organteile in die vordere Augenkammer sind hingegen schon des öfteren durchgeführt worden. Diese Versuche wurden in erster Linie von endocrinologischer oder gynäkologischer Seite vorgenommen (PODLESCHKA und DWORZAK). Die Reaktionen der Augen nach der Operation waren auch bei Transplantationsversuchen (KOCH und NAUMANN) im wesentlichen übereinstimmend mit unseren Befunden. Es war nicht nur kurz nach der Operation eine Conjunctivitis festzustellen, sondern auch fast durchweg eine Trübung der Cornea. Des weiteren wurde die Iris mehr oder weniger stark hyperämisch und vereinzelt traten glaukomatöse Veränderungen auf, wie „Vorbuckelung“ der Cornea. Diese Corneatrübungen nahmen vom 10. Tag post operationem langsam an Intensität ab und verschwanden nach weiteren 2—3 Wochen fast völlig. Nur vereinzelt blieben Leukome der Cornea zurück. Über die Bildung von Fibringerinnseln, wie sie in unseren Versuchen mehrfach in Erscheinung traten, konnten wir in der Literatur nichts finden. Sehr wahrscheinlich sind diese Bildungen durch die Implantationskörper verdeckt worden oder aber die Implantate, die durchweg gute Einheilung im Auge zeigten, hatten eine fibrinolytische Wirkung entfaltet.

Es werden weitere Versuche anzusetzen sein, die die Möglichkeit, durch Injektion von Fibrinolytica die Fibringerinnsel zum Verschwinden zu bringen, erweisen sollen.

Da sich in unseren Versuchen echte Lösungen von Arzneistoffen als glatt verträglich in der vorderen Augenkammer erwiesen haben, dürften die Trübungen des Hornhautparenchyms bzw. die Ödembildung des Hornhautepithels wahrscheinlich so zu erklären sein, daß implantierte Substanzen von innen auf die Cornea einen Druck ausüben, wodurch eine schwächere Durchströmung mit Ernährungsflüssigkeit eintritt. Der mit der Spaltlampe erhobene Befund, daß um die Trübung eine ringförmige klare Zone erhalten geblieben ist, stützt diese Auffassung wesentlich. Allerdings ist auch bekannt, daß sich, insbesondere als Komplikation nach Operationen, ähnliche Hornhauttrübungen einstellen können, indem sich Glaskörper oder Linse der Hornhautreückfläche anlagern. Wie die in der Literatur beschriebenen Transplantationsversuche zeigen, hat die vordere Augenkammer eine besonders ausgeprägte Fähigkeit, zu anderem Gewebe in physiologische Wechselwirkung zu treten und wird als geradezu „idealer Ort“ zur Anheilung von Transplantaten bezeichnet. In Ergänzung dieser Betrachtungen können wir auf Grund unserer Befunde feststellen, daß die vordere Augenkammer auch für das Studium der Resorptionsvorgänge bei der Einverleibung von Arzneimitteln in fester und gelöster Form sehr gut geeignet ist. Die morphologischen Grenzgebiete der vorderen Augenkammer sind normalerweise zu heftigen Reaktionen gegenüber dem Eindringen zunächst als Fremdkörper zu bezeichnender Substanzen fähig.

Die physiologischerweise vorhandene dauernde Erneuerung des Kammerwassers ermöglicht auch einen schnellen Abtransport nicht-gelöster Substanzen und eine verhältnismäßig schnelle Resorption fester Gebilde. Am Menschen sind bereits intraoculare Injektionen mit Penicillinlösungen in Anwendung (HEINSIUS). Auch zeigte sich bei der Behandlung von intraocularen Prozessen durch intramuskuläre Penicillininjektionen eine sichere Wirksamkeit des sich im Blutserum befindlichen Penicillins, woraus zu schließen ist, daß Penicillin die Blutkammerwasserschranke durchbricht (GROSS). Wir schließen aus unseren Versuchen, daß auch umgekehrt das Durchbrechen der Kammerwasserblutshranke ebenfalls ohne weiteres vonstatten gehen kann.

Insgesamt lassen die umfangreichen Versuche erkennen, daß die vordere Augenkammer nur mit dem Klauenöl besonders Schwierigkeiten für dessen Resorption zeigt und es praktisch „liegen läßt“. Zu den Versuchen mit Gelatineschwamm ist noch zu bemerken, daß zu seiner Resorption in der vorderen Augenkammer etwa die gleiche Zeitdauer wie von anderen Gewebspartien (Muskulatur, Mesenterium) benötigt wird. Hierüber wird in einer späteren Veröffentlichung berichtet werden.

Zusammenfassung.

Es wurden Injektionen und Implantationen mehrerer Pharmaka in verschiedenen Zustandsformen in die vordere Augenkammer bei

Kaninchen vorgenommen. Es handelt sich um Substanzen, die sämtlich für die Augenheilkunde von Wichtigkeit sind.

Es zeigten sich dabei folgende Versuchsergebnisse:

1. Ölige Lösungen werden so gut wie nicht resorbiert. Das Öl zieht sich in die äußeren Bezirke der vorderen Augenkammer zurück, bleibt dort über Wochen und Monate unverändert liegen, hinterläßt aber keine weiteren Störungen.

2. In physiologischer Kochsalzlösung sind Thrombin, Thrombokinas, Rutin (Rutabion) und Penicillin gut verträglich.

3. Thrombin und Thrombokinas, ungelöst, werden nach kurzer Zeit resorbiert. Vereinzelt bleiben Fibringerinnsel über der Linse liegen.

4. Penicillin, ungelöst, ergibt merkwürdigerweise ziemlich langenthaltende Corneatrübungen und die Resorption nimmt sehr lange Zeit in Anspruch.

5. Rutin krist. bewirkte ziemlich deutliche Reaktionen und seine Resorption bereitet dem umliegenden Gewebe sichtliche Schwierigkeiten (dies dürfte damit zusammenhängen, daß Rutin nur im alkalischen Milieu löslich ist und eine gefäßabdichtende Wirkung besitzt).

6. Gelatineschwamm, lyophil getrocknet, ist ebenfalls in der vorderen Augenkammer verträglich.

7. Gelatineschwamm + Thrombin, + Thrombokinas, + Penicillin wurde durch die Zusätze in seiner Resorption etwas verzögert. Vereinzelt traten Corneatrübungen auf, die aber nach mehr oder weniger langer Zeit reversibel sind.

8. Beim Gelatineschwamm + Collargol wird der GS resorbiert, aber das Collargol bzw. sedimentiertes Silber bleibt, ohne Reizerscheinungen zu hinterlassen, als punktförmiges Konzentrat im Bereich der Pupille oder der Iris liegen.

9. Gelatineschwamm + Rutin (Rutabion) erzeugte nur geringfügige kurzdauernde Corneatrübungen. Die Resorption geht aber sehr langsam vonstatten.

Entsprechendes Bildmaterial kann beim Verfasser eingesehen oder angefordert werden.

Für tatkräftige Unterstützung der Arbeit danke ich meiner technischen Assistentin, Frau GRANZ, bestens.

Literatur.

Gross, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 592 (1949). — HEINSIUS, E.: Klin. Mbl. Augenheilk. **115**, 587 (1949). — KOCH, FR. E., u. FR. NAUMANN: Madaus Jahresbericht, Bd. II, S. 60. Radebeul 1939. — PODLESCHKA, K., u. H. DWORZAK: Med: Klin. **1934**, 438. — TOPALIS, CHR., et H. R. BÖHRINGER: Arch. d'Ophtalm. Paris **13**, 397 (1953). Ref. Dtsch. med. Wschr. **1954**, 422.

Dr. FRIEDRICH NAUMANN, Radebeul I, Nizzastr. 31.

Aus der Universitäts-Augenklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. K. vom Hofe).

Vergleichende Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Carotisverkalkung, Glaukom und sogenanntem Pseudoglaukom.

Von

ELMAR SCHMITZ und ELISABETH ZU SALM-SALM.

Die Bedeutung des röntgenologischen Nachweises von Carotisverkalkungen für die Ätiologie von Sehnervenschädigungen wurde 1930 von THIEL hervorgehoben. Er führte die morphologischen Veränderungen und die funktionellen Ausfälle beim sog. Glaukom ohne Druck bzw. Pseudoglaukom auf die im Sellabereich durch das verkalkte und verhärtete Gefäßrohr ausgeübte Kompression zurück. Diese Hypothese fand speziell vom klinischen Gesichtspunkte aus große Beachtung. Schien sie doch im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von ELSCHNIG, SCHNABEL, HIPPEL, FLEISCHER, vom Hofe u.a. durch das Röntgenbild die oft schwierige Diagnose des sog. Pseudoglaukoms zu erleichtern. Zahlreiche Untersucher beschäftigten sich in der Folge mit diesem Thema (BERKSON, CARAMAZZA, GASTEIGER, GERARD, VELHAGEN, VAZQUEZ, SCHMID, GODFREDSSEN, GLÜCK) und bejahten nach der dargelegten Kasuistik den Zusammenhang. Andere Autoren (vom Hofe, ROCHAT, KLIENEGER, KNAPP, KAYSER) nahmen im Hinblick auf das häufig normale Röntgenbild nicht eine mechanische Schädigung an, sondern eine Ernährungsstörung durch die Sklerose der kleinen, den Opticus versorgenden Gefäße. Es sind jedoch noch weitere Einwände gegen den von THIEL angenommenen Zusammenhang geäußert worden. Neben MANS und JOHNSON wies GLEES nach, daß ein Gefäßschatten sich bei Pseudoglaukomen nicht immer finden lasse und andererseits bei echten Glaukomen und bei anderen Augenerkrankungen häufig sei. Eine klare Ablehnung erfährt die Ansicht THIELs schließlich durch SJÖGRENs Untersuchungen. Er nahm nach encephalographischen Befunden einen Status spongiosus des Hirns und des Opticus als Ursache des Pseudoglaukoms an und lehnte eine kausale Bedeutung der Carotisverkalkung ab.

Unseres Erachtens muß eine Prüfung des Zusammenhanges zwischen röntgenologisch nachweisbarer Verkalkung der Carotis interna im Sellabereich und glaukomatösen Veränderungen der Papille von folgenden kritischen Überlegungen ausgehen:

1. Carotisverkalkung läßt sich nicht nur bei Glaukomen ohne erhöhten Augendruck, sondern auch bei anderen Glaukomen und Augen-

erkrankungen nachweisen (GLEES, SIEGERT). Das heißt, eine zwingende Kausalität zwischen Verkalkung und Pseudoglaukom liegt sicher nicht vor.

2. Umgekehrt läßt sich nicht bei allen Glaukomen ohne erhöhten Augendruck eine Verkalkung nachweisen. Unsere eigenen Erfahrungen stimmen darin mit denen anderer Untersucher überein.

3. Der Wert der Röntgenaufnahme im einzelnen Falle ist begrenzt. Arteriosklerotische Veränderungen ohne Kalkeinlagerungen entziehen sich dem Nachweis. Andererseits können extravasale Kalkschatten im Sellabereich Anlaß zu Verwechslungen sein. Hierdurch wird die Bedeutung kasuistischer Beobachtungen eingeschränkt.

4. Überprüfung des angenommenen Zusammenhangs ist durch Untersuchungen über das sog. Pseudoglaukom nicht möglich. Die Zahl der Pseudoglaukome, die man unter gleichen Bedingungen beobachten und erfassen kann, ist klein. Ihre Abgrenzung von den echten Glaukomen ist unsicher und beruht allein auf den Druckmessungen. Die Diagnose „Pseudoglaukom“ entsteht per exclusionem. Sie erfordert eine fortwährende Kontrolle, ob nicht schließlich doch ein abnormes Verhalten des Augendruckes vorliegt oder sich einstellt (VOM HOFE). Auch vom theoretischen Standpunkt erscheint die Diagnose, wie SJÖGREN nach eigenen und fremden Untersuchungen berichtet, umstritten. Eine Zusammenstellung von Literaturfällen zum Zwecke einer Auswertung und statistischer Untersuchungen erscheint wegen der unterschiedlichen Beobachtungsmethoden nicht erfolgversprechend.

Aus den angegebenen Gründen haben wir zur Klärung des in Frage stehenden Zusammenhangs folgende Untersuchungen vorgenommen:

Einmal wurde die Häufigkeit der Carotisverkalkung in einer großen Population von Nichtaugenkranken festgestellt. Unseres Erachtens muß eine solche vergleichende Untersuchung, die bisher nicht erfolgte, allen anderen Untersuchungen über Carotisverkalkungen vorangehen.

Zum anderen wurden Häufigkeit, Verteilung und möglicher Einfluß der Carotisverkalkung auf das Glaukom untersucht. Denn wenn, wie für das Pseudoglaukom angenommen wurde, die Carotisverkalkung eine Exkavation und Funktionsausfälle hervorrufen kann, dann darf man den Einfluß dieser Gefäßveränderung als modifizierendes Moment auch bei allen anderen Glaukomen erwarten. Der Vergleich zwischen Glaukomen mit und ohne Druck sollte uns über den Einfluß der Gefäßveränderungen unterrichten. Schließlich sprach für die Betrachtung der Glaukome in ihrer Gesamtheit ein besonderes Interesse, inwieweit die Gesichtsfeldausfälle eines Glaukoms durch einen extraocular angreifenden Faktor hervorgerufen sein könnten. Wir erwarteten eine Erklärung für die Verlaufsform jener besonderen Glaukomgruppe, bei der trotz zufriedenstellender Druckregulation ein Fortschreiten des Funktionszerfalles zu beobachten ist.

Zur Bestimmung der Häufigkeit von Carotisverkalkungen im Sella-bereich wurden 500 Röntgenaufnahmen Nichtaugenkranker herangezogen¹.

Zum Vergleich stellten wir bei einer größeren Anzahl von Glaukompatienten Röntgenaufnahmen der Sellagegend her. Nach den röntgenologischen Befunden wurden 2 Gruppen von Glaukompatienten gebildet, eine bei der sich Kalkschatten im Bereich des Carotissyphons nachweisen ließen und eine andere ohne irgendwelche sichtbaren Veränderungen. Beide Gruppen verglichen wir in Hinsicht auf Sehnervenexkavation, Funktionsausfälle und Augeninnendruck.

In der röntgenologischen Technik haben wir uns für eine einfache seitliche Aufnahme der Sellagegend entschieden. Sie wurde dem im Einzelfalle sicherlich ergiebigeren stereoskopischen Bild und anderen ergänzenden Aufnahmerichtungen, wie der nach RHESE-GOALWIN, vorgezogen. Dies hatte 2 Gründe. Zunächst kam es darauf an, eine einfache, auch der fachärztlichen Praxis zugängliche Methode anzuwenden. Entscheidend war jedoch unser Bestreben, den Röntgenaufnahmen bei Glaukomkranken ein größeres Vergleichsmaterial von Schädelaufnahmen aus der gleichen Population entgegenstellen zu können.

Unsere Ergebnisse sind folgende:

Bei Röntgenbildern von 500 Nichtaugenkranken ließen sich bezüglich des Auftretens von Carotiskalkschatten folgende Verteilungsziffern ermitteln:

Alter Jahre	Gesamt- zahl	Zahl mit Kalkschatten	Zahl ohne Kalkschatten
40—50	212	42 = 19,81 %	170 = 80,19 %
50—60	195	84 = 43,08 %	111 = 56,92 %
60—70	65	36 = 55,38 %	29 = 44,62 %
70—80	28	19 = 67,86 %	9 = 32,14 %

Die vorstehende Tabelle zeigt, daß sich bereits vor dem 50. Lebensjahr häufig eine Verkalkung findet, deren Vorkommen in den folgenden Dezennien zunimmt, um bei einem Alter von über 70 Jahren zweifelsfrei zu überwiegen.

Obwohl die Unterschiede im Auftreten von Kalkschatten zwischen den einzelnen Altersstufen augenfällig sind (besonders zwischen den Extremstufen 40 bis 50 und 70—80), wurde mit Hilfe statistischer Methoden die Signifikanz der Unterschiede errechnet, um das Vorliegen rein zufälliger Unterschiede auszuschließen. Die Signifikanzstufen wurden jeweils in Form des kritischen Bruches (Critical Ratio, C. R.) ausgedrückt (QUINN MC NEMAR, Psych. Statistics, New York 1949, S. 65ff.).

¹ Die Möglichkeit, ein so umfangreiches Material auszuwerten, wurde uns in der Röntgenabteilung der Medizinischen Universitätsklinik Köln durch das dankenswerte Entgegenkommen des Klinikdirektors Herrn Prof. Dr. KNIPPING und die wertvolle Unterstützung von Herrn Oberarzt Dr. LIESE gegeben.

Folgende Werte ergaben sich:

Alter Jahre	Unterschiede im Auftreten von Kalkschatten	Critical Ratio	
40—50	} } } } } } } }	5,188	
50—60		23,27 %	1,729
60—70		12,30 %	1,159
70—80		12,48 %	
Extremgruppenvergleich:			
40—50	} }		
70—80		48,05 %	5,199

Aus der Höhe des kritischen Bruches (C. R.) läßt sich ablesen, mit wieviel Prozent Wahrscheinlichkeit Unterschiede zwischen 2 Häufigkeiten auf Zufall beruhen, bzw. „echt“ sind.

Hier gelten folgende Werte:

Critical Ratio	Zufalls- wahrscheinlichkeit des zugrunde liegenden Unterschiedes	Wahrscheinlichkeit, daß der Unterschied „echt“ ist
1,96	5%	95%
2,58	1%	99%
3,0	0,3%	99,7%

> 3,0 praktisch keine Zufallswahrscheinlichkeit mehr

Dies auf die hier vorliegenden Ergebnisse übertragen, bedeutet: Der Unterschied im Auftreten von Kalkschatten zwischen den Altersstufen von 40—50 und 50—60 (C. R. = 5,188) erweist sich als „echt“. Die Zufallswahrscheinlichkeit ist hierbei praktisch gleich Null. Die Unterschiede zwischen den 50—60- und 60 bis 70jährigen, den 60—70- und 70—80jährigen sind zu 90—95% statistisch gesichert, d.h. die Unterschiede implizieren noch eine Zufallswahrscheinlichkeit von jeweils mehr als 5%. Vergleicht man jedoch die beiden Extremgruppen (40—50 und 70—80 Jahre) miteinander, so ergibt sich wiederum eine hohe Signifikanz. Ein Zufall ist hierbei ausgeschlossen.

Von statistischen Gesichtspunkten aus ist somit auf Grund des vorliegenden Zahlenmaterials eine altersbedingte Zunahme der Carotiskalkschatten mit Sicherheit anzunehmen.

Beim Vergleich von 84 Patienten mit Glaucoma simplex, inflammatorium acutum und chronicum ließ sich 43mal eine Verkalkung der Carotis nachweisen, während 41mal keinerlei röntgenologische Veränderungen, die auf eine Sklerose verdächtig gewesen wären, zu erkennen waren. Ein statistisch verwertbarer Unterschied liegt also nicht vor. Die Häufigkeit des Vorkommens bei Glaukompatienten entspricht dem Durchschnitt der 50—70jährigen Vergleichspersonen.

Betrachten wir nun das unterschiedliche Verhalten der beiden Gruppen von Glaukompatienten. Jedes Auge wurde für sich genommen

und gewertet. Dies war notwendig, um dem verschiedenen Zustande beider Augen bei einem Glaukompatienten gerecht zu werden.

Dem Vergleich der Gesichtsfeldausfälle haben wir die Perimetrie nach FOERSTER zugrunde gelegt. Diese — im Verhältnis zu den anderen angewandten Methoden (BJERRUM-Schirm, GOLDMANN'Sches Perimeter) — größere Untersuchung ist auch bei Glaukomen mit hochgradigen Ausfällen noch möglich. Es kam uns darauf an, alle uns zur Verfügung stehenden Glaukompatienten auf gleichmäßiger und breiter Basis zu erfassen. Die Gesichtsfeldbefunde wurden in 4 Gruppen geteilt und diese Gruppen miteinander verglichen. Die erste Gruppe umfaßt die völlig normalen Gesichtsfelder für Bewegungen und Farben, die zweite solche mit Einschränkungen bis zur Hälfte, die dritte solche mit Ausfällen, die über die Hälfte reichen. Die vierte Gruppe enthält Skotome, die den Fixierpunkt berühren bzw. einschließen.

Dabei ergab sich folgendes Bild:

Gruppe	Gesichtsfelder	
	bei Carotiskalkschatten, Gesamtzahl 66	ohne Carotiskalkschatten, Gesamtzahl 65
I	16 = 24,24 %	24 = 36,92 %
II	25 = 37,88 %	16 = 24,61 %
III	4 = 6,06 %	10 = 15,38 %
IV	21 = 31,82 %	15 = 23,08 %

Statistisch gesehen lautet die Frage hierbei: Stellt bei Glaukomkranken das Vorhandensein von Carotiskalkschatten ein differenzierendes Moment für den Zustand des Gesichtsfeldes dar?

Bei Beantwortung dieser Frage wird (unter Zugrundelegen des jeweils gleichen Gesichtsfeldbefundes) die Anzahl der Patienten „mit Schatten“ mit der der Patienten „ohne Schatten“ verglichen. Ergeben sich signifikante Unterschiede, so bedeutet dies, daß das Auftreten von Carotiskalkschatten die zugrunde liegende Gesamtpopulation hinsichtlich des Gesichtsfeldbefundes differenziert. Anders ausgedrückt, daß die beiden Gruppen („mit“ und „ohne“ Schatten) sich bezüglich des Gesichtsfeldbefundes voneinander unterscheiden. Lassen sich keine signifikanten Unterschiede finden, so verhalten sich beide Gruppen (hinsichtlich des Gesichtsfeldbefundes) gleichsinnig.

Aus dem vorliegenden Vergleichsmaterial ergeben sich folgende Werte:

			Unterschied	Signifikanz (Critical Ratio)
Gruppe I:	mit Schatten	24,24 %	12,68 %	1,588
	ohne Schatten	36,92 %		
Gruppe II:	mit Schatten	37,88 %	13,27 %	1,657
	ohne Schatten	24,61 %		
Gruppe III:	mit Schatten	6,06 %	9,32 %	0,9043
	ohne Schatten	15,38 %		
Gruppe IV:	mit Schatten	31,82 %	8,74 %	0,89
	ohne Schatten	23,08 %		

Die sich ergebenden kritischen Brüche implizieren ausnahmslos eine hohe Zufallswahrscheinlichkeit bezüglich der zugrunde liegenden Unterschiede.

Die Annahme, daß dem Vorhandensein von Carotiskalkschatten eine differenzierende Kraft hinsichtlich des Gesichtsfeldbefundes zukomme, ist statistisch nicht zu erhärten.

Betrachtet man lediglich die binasalen Ausfälle, so ergibt sich ein wesentlich anderes Bild. Von 17 derartigen Gesichtsfeldausfällen kamen 14, das sind 82,35% zusammen mit einem Carotiskalkschatten vor, während sich nur bei 3 Fällen ein normales Bild fand.

Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens von Carotiskalkschatten bei Patienten mit binasalen Gesichtsfeldausfällen mit dem Auftreten von Schatten in einer normalen Population (in einem Durchschnittsalter von 60—70 Jahren), so ergibt sich folgendes:

Häufigkeit des Vorkommens von Carotiskalkschatten	Unterschied	Signifikanz (Critical Ratio)
Bei 60—70jährigen Nichtaugenkranken	55,38	26,97 % 2,486
Bei (entsprechendaltrigen) Glaukomkranken mit binasalem Ausfall.	82,35	

In Anbetracht des kritischen Bruches läßt sich mit einer 99%igen Sicherheit annehmen, daß das häufige Vorkommen von Carotiskalkschatten bei binasalen Gesichtsfeldausfällen nicht auf Zufall beruht, sondern ein echter Zusammenhang vorliegt. In Ergänzung dieser Untersuchung seien Fälle genannt, bei denen sich das Gesichtsfeld wegen Amaurose nicht mehr prüfen ließ. 28 Augen zeigten ein Glaukoma absolutum. Bei diesen ließ sich in 13 Fällen ein Schatten, in 15 eine Gefäßveränderung nicht nachweisen. Ebenso gleiche Verteilung ergab sich bei Gegenüberstellung der Tension. Dem Vergleich liegen Druckwerte bei Beginn der klinischen Behandlung bzw. die Werte am Ende der der Einstellung vorangehenden Leermessung zugrunde. Naturgemäß sind diese Vergleichszahlen nicht sehr zuverlässig. Die Werte hängen von zu vielen Faktoren ab, besonders, wenn bereits eine Behandlung eingeleitet worden war. Bei positivem Röntgenbild betrug die Tension bei 78 Augen durchschnittlich 30,7, bei normalem radiologischen Befund 36,3 mm Hg nach SCHÖRTZ. Es handelt sich um Werte, die praktisch innerhalb der Fehlergrenze der Tonometrie liegen. Der durchschnittlich 5,6 mm höheren Tension der Glaukome ohne Corotisverkalkung können wir eine Beweiskraft nicht zusprechen.

Zum Vergleich der zentralen Sehschärfe wurden wiederum mehrere Gruppen gebildet. Die Visusgröße ist in der Tabelle als Dezimale angegeben. In der ersten Gruppe wird die Zahl der Augen genannt, die volle Sehschärfe haben, in den folgenden Gruppen — geordnet nach dem Grad der Herabsetzung — die, deren Sehschärfe vermindert ist.

Sehschärfe	Mit Carotiskalkschatten, Gesamtzahl der Augen 82. Anzahl der Augen und Prozentzahl	Ohne Carotiskalkschatten, Gesamtzahl der Augen 78. Anzahl der Augen und Prozentzahl
1	21 = 25,61 %	22 = 28,20 %
0,75	13 = 15,85 %	10 = 12,82 %
0,5	26 = 31,71 %	23 = 29,49 %
0,1	2 = 2,44 %	5 = 6,61 %
unter 0,1	20 = 24,39 %	18 = 23,08 %

Entsprechend den Verhältnissen: Carotiskalkschatten—Gesichtsfeld, ist hier die Frage zu untersuchen, zeigen (innerhalb einer glaukomkranken Population) die Gruppen „mit“ und „ohne“ Kalkschatten hinsichtlich des Visusbefundes einen echten Unterschied.

Unter Zugrundelegen jeweils des gleichen Visus werden wiederum die Anzahl der Patienten „mit“ Schatten und die Anzahl solcher „ohne“ Schatten verglichen. Die sich ergebenden Unterschiede werden auf Signifikanz überprüft.

Folgende Werte lassen sich errechnen:

	Unterschied %	Signifikanz (Critical Ratio)
Gruppe I: mit Schatten 25,61 % ohne Schatten 28,70 %	2,59	0,37
Gruppe II: mit Schatten 15,85 % ohne Schatten 12,82 %	3,03	0,5474
Gruppe III: mit Schatten 31,71 % ohne Schatten 29,49 %	2,22	0,341
Gruppe IV: mit Schatten 2,44 % ohne Schatten 6,41 %	3,97	0,3858
Gruppe V: mit Schatten 24,38 % ohne Schatten 23,08 %	1,31	0,1

Die Signifikanzwerte zeigen eine so geringe Höhe, daß von einer echten Unterschiedlichkeit keine Rede sein kann.

Kommen wir zum letzten Vergleich, bei dem die Exkavationen der Sehnerven erfaßt wurden. Bei 70 Augen von Patienten mit Carotiskalkschatten zeigten 54, d. h. 77,14 %, eine Exkavation, bei 73 Augen von Patienten mit normalem Bild fanden sich in 47 Fällen, d. h. 64,37 %, eine Exkavation.

Hier war die Frage, ob zwischen den Stichproben „mit“ und „ohne“ Schatten hinsichtlich des Auftretens von Exkavationen des Sehnerven ein Unterschied besteht.

Exkavationen	Unterschied	Signifikanz (Critical Ratio)
Mit Schatten (n = 70): 77,14 % Ohne Schatten (n = 73): 64,38 %	12,76 %	1,70

Bei einem kritischen Bruche von 1,70 läßt sich kaum ein echter Unterschied dartun, die Zufallswahrscheinlichkeit beträgt mehr als 5%. Immerhin lassen die Zahlenergebnisse einen Zusammenhang vermuten. Die Frage müßte noch einmal an einem größeren Material überprüft werden.

Überblicken wir die *Ergebnisse* unserer Untersuchungen, so erscheint zunächst einmal die Tatsache bemerkenswert, daß sich eine *Verkalkung der Carotis bei nichtaugenkranken Vergleichspersonen sehr häufig findet*. Die Frequenz nimmt mit dem *Lebensalter* zu. Im 60. Lebensjahre können in der Hälfte aller Fälle graduell unterschiedliche Kalkeinlagerungen der Carotis interna im Sellabereich nachgewiesen werden.

Die *Glaukompatienten* zeigen gegenüber dieser Altersstufe *keinen Unterschied* in der Verteilung.

Über den Einfluß der Gefäßveränderungen der genannten Art auf das Glaukomaug und seine Funktion können wir folgendes aussagen: Zentrale Sehschärfe und das in seiner Gesamtheit quantitativ erfaßte Gesichtsfeld lassen keine Abhängigkeit erkennen. Dasselbe gilt für Erblindungen. Die Tension weist eine nicht verwertbare, etwa 5 mm Hg betragende Verminderung bei Patienten mit Carotiskalkschatten gegenüber der Vergleichsgruppe auf. Das Auftreten einer Exkavation des Sehnerven bei Patienten mit einem positiven Röntgenbefund ist etwas häufiger. Die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges läßt sich statistisch jedoch nicht eindeutig feststellen.

Eine *einwandfreie Abhängigkeit* von einer röntgenologisch nachweisbaren *Carotisverkalkung* fanden wir *für das Auftreten der binasalen Gesichtsfeldausfälle*. Hierbei handelt es sich offenbar um eine Schädigung durch den Druck des verhärteten Gefäßrohres von oben lateral auf den Sehnerven. Warum ein solcher Mechanismus nur höchst selten bei der enormen Häufigkeit der Carotiskalkschatten auftritt, läßt sich noch nicht sagen. Man muß daran denken, daß die Verkalkung der Carotis nur ein Stadium eines sklerotischen Gefäßprozesses ist. Die Einlagerungen entsprechen in ihrer Ausdehnung nicht notwendigerweise dem Ausmaß des arteriosklerotischen Prozesses. Man darf weiterhin annehmen, daß ihr Einfluß auch von weiteren Faktoren abhängt, von anatomischen, wenn man eine Druckschädigung vor Augen hat, von kreislaufbedingten, wenn an eine Ernährungsstörung gedacht wird. Schließlich ist zu bedenken, daß wir über diese Geschehnisse nur relativ grob durch das Röntgenbild orientiert werden, wobei im Anfangsstadium des Prozesses Verwechslungsmöglichkeiten mit anderen Kalkschatten bestehen, denen keine vasalen Veränderungen entsprechen.

Wenn es auch nicht unmittelbarer Gegenstand unserer Untersuchungen war, die Carotisverkalkung als ätiologischen Faktor für das Pseudoglaukom zu bestätigen oder abzulehnen, so sind doch folgende Schlüsse zulässig:

1. Angesichts der großen Häufigkeit des Carotiskalkschattens auf der einen, der Seltenheit des Pseudoglaukoms auf der anderen Seite müßte, wenn überhaupt ein Einfluß der Gefäßveränderung vorliegen soll, zumindest ein zweiter bestimmender Faktor für die Sehnervenschädigung im einzelnen Falle vorhanden sein.

2. Wenn die Carotisverkalkung beim echten Glaukom abgesehen von den binasalen Ausfällen keinen modifizierenden Einfluß hat, dann dürfen wir ähnliches auch für das Verhältnis Carotisverkalkung—Pseudoglaukom erwarten.

3. Beide Tatsachen, häufiges Vorkommen der Carotisverkalkung und fehlender modifizierender Einfluß der Gefäßerkrankung auf das Glaukom entkräften alle kasuistischen Einzelbeobachtungen, die Verkalkung und Pseudoglaukom verallgemeinernd in einen ursächlichen Zusammenhang bringen wollen. Wollte man für einzelne Fälle statt eines zufälligen Zusammentreffens eine echte Kausalität behaupten, so kann dies nur bei Vorliegen autoptischer Befunde geschehen. Eine Einwirkung der Carotisverkalkung auf den Sehnerven wäre nur bei gleichzeitigem Auftreten eines zweiten Faktors denkbar.

Die statistische Sicherung unserer Untersuchungen erscheint ausreichend. Immerhin könnte man für eine Nachprüfung an ein größeres Zahlenmaterial denken. Eine wesentliche Änderung ist unseres Erachtens nicht zu erwarten.

Für die Klinik des Glaukoms ist die Bedeutung der Schädelaufnahme nicht groß. Eine Prognose des Glaukoms ist auf Grund der röntgenologischen Untersuchung nicht möglich. Lediglich für die Analyse binasaler Ausfälle hat das Vorliegen einer Carotisverkalkung Gewicht.

Zusammenfassung.

Es wird die Häufigkeit des Vorkommens einer röntgenologisch nachweisbaren Carotisverkalkung im Sellabereich bei 500 Nichtaugenkranken festgestellt, die vom 40. Lebensjahre langsam ansteigend im 60. etwa 50% beträgt.

Glaukomkranke weisen die gleiche Verteilung auf.

Der Einfluß der Gefäßveränderung auf das Auge im Hinblick auf Exkavation und Funktionsausfälle wird untersucht. Für die *binasalen* Gesichtsfeldausfälle besteht ein statistisch gesicherter, für das Auftreten der Exkavation nur ein wenig wahrscheinlicher Zusammenhang. Sehschärfe, Augendruck und Gesamtgesichtsfeld sind unbeeinflusst.

Die Schädelaufnahme hat nur begrenzten Wert für die Diagnose des Glaukoms. In der Verkalkung der Carotis interna darf man nur einen wenig bedeutsamen Faktor für die Genese des Glaukoms und des Pseudoglaukoms sehen. Verkalkung der Carotis erlaubt in der Regel keinen Schluß auf eine Schädigung des Sehnerven.

Literatur.

- ARKIN, W.: Nasal contraction of visual fields in glaucoma. *Amer. J. Ophthalm.* **32**, 407—410 (1949). — BERKSON, J.: Pseudoglaucoma progressing to blindness with calcification of the carotid artery. *Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd.* **71**, 239—242 (1952). — BEST, F.: In *Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Auge und Nervensystem*, Bd. 6, S. 546—547. 1931. — CARAMAZZA, F.: Syndrome chiasmatica da aterosclerosi della carotide interna. *Riv. otol. ecc.* **9**, 486—515 (1932). — GASTEIGER, H.: Über den Wert der Röntgendiagnose bei unklaren Sehnervenleiden. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **96**, 589 (1936). — GERARD, R.: Contribution à l'étude du glaucome. *Arch. d'Ophtalm.* **7**, 511—520 (1947). — GLEES, M.: Klinischer Beitrag zur Frage der chiasmanahen Kalkschatten bei Sellaveränderungen. *Arch. Augenheilk.* **110**, 121 (1936). — GLÜCK, E.: Die Verkalkung der Carotis interna und homonyme Hemianopsie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **105**, 516 (1940). — GODFREDSSEN, E.: Doppelseitige glaukomähnliche Exkavation der Sehnervpapille bei Arteriosklerose der Carotis interna. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1942**, 287—288. *Ref. Z. Ophthalm.* **48**, 236 (1943). — HOFER, K. v. M.: Klinisches über die glaukomatöse Exkavation ohne Drucksteigerung. *Arch. Augenheilk.* **100/101**, 414 (1929). — JOHNSON, V.: Sehnerventzündung und Arteriosklerose. *Sv. Läkartidn.* **1933**, 790—800. — KAYSER, B.: Verträgt sich zentrales Skotom bei intakten Außengrenzen oder konzentrischer Gesichtsfeldausfall mit der Diagnose Glaukom? *Klin. Mbl. Augenheilk.* **101**, 883 (1938). — KLAR, R.: Über die Entstehung des Glaukoms ohne Hochdruck. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **105**, 384 (1940). — KNAPP, A.: Course in certain cases of atrophy of the optic nerve with cupping and low tension. *Arch. of Ophthalm.* **23**, 41 (1940). — KURZ, O.: Zur Pathogenese des Glaukoms ohne Hochdruck. *Arch. Augenheilk.* **109**, 109—123 (1936). — LIEBERECHT, S.: Sehnerv und Arteriosklerose. *Arch. Augenheilk.* **44**, 193 (1902). — MANS, J.: Zur Frage der randständigen Exkavation ohne Drucksteigerung. *Zbl. Ophthalm.* **36**, 127 (1936). — Mc LEAN, J. M., and S. B. RAY: Soft glaucoma and calcification of the internal carotid arteries. *Arch. of Ophthalm.* **38**, 154 (1947). — OTTO, R.: Sehnervenveränderungen bei Arteriosklerose und Lues. *Arch. Augenheilk.* **43**, 104 (1901). — POSNER, A., and A. SCHLOSSMANN: Development of changes in visual fields associated with Glaucoma. *Arch. of Ophthalm.* **39**, 623 (1948). — RIECHERT, T.: Kompression des Nervus opticus durch die Carotis interna. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **95** (1935). — ROCHAT, G. F.: Pseudo-Glaukom. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 1794—1797. — SAPHIR, O.: Changes of the optic nerve resulting from pressure of arteriosclerotic internal carotid arteries. *Amer. J. Ophthalm.* **16**, 110 (1933). — SCHMID, E.: Verkalkung der Carotis interna mit Atrophie des Sehnerven. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **98**, 104 (1937). — SIEGERT, P.: Carotisverkalkung und Sehnerv. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **101**, 600 (1938). — SJÖGREN, H.: A study in Pseudoglaucoma. *Acta ophthalm.* **24**, 239 (1946). — THIEL, R.: Glaukom ohne Hochdruck. *Ber. ophthalm. Ges. Heidelberg* **48**, 133 (1934). — Über die Bedeutung des Röntgenbildes der Arteria carotis interna für die Diagnose des Pseudoglaukoms. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **100**, 610 (1938). — UHTHOFF, W.: Zu den entzündlichen Sehnerven-Affektionen bei Arteriosklerose. *Ber. ophthalm. Ges. Heidelberg* **1924**, 196. — VAZQUEZ BARRIERE, A.: Pseudoglaukom und Verkalkung der Carotis. *Zbl. Ophthalm.* **42**, 319 (1939). — VELHAGEN jr., K.: Aus dem röntgendiagnostischen Material der Halleschen Klinik. *Ber. ophthalm. Ges. Heidelberg* **50**, 267 (1934). — Zur Kasuistik der chiasmanahen Kalkschatten. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **94**, 586 (1935). — WEEKERS, R.: Nouvelle contribution à l'étude du glaucome incomplet. L'exkavation glaucomateuse monosymptomatique. *Ophthalmologica (Basel)* **105**, 307 (1943).

Aus der II. Universitäts-Augenklinik in Wien
(Suppl. Leiter: Doz. Dr. KARL HRUBY).

Refraktionsänderung nach Skleralexcision.

Von

R. G. FREY.

I. Einleitung.

Eine Fülle von Arbeiten behandelt die Bulbusverkürzung und die verschiedenen Möglichkeiten sie zur Heilung einer Netzhautablösung auszuführen. In manchen dieser Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß als Begleiterfolg mit einer Verminderung einer vorliegenden Myopie zu rechnen sei und es wird über einzelne diesbezügliche Beobachtungen berichtet. Klein ist jedoch die Zahl der Veröffentlichungen, welche die tatsächliche Refraktionsänderung nach operativer Gestaltsänderung des Augapfels an einer Reihe von Fällen behandeln.

RAMACH berichtete 1935 unter anderem über den Einfluß der Bulbusverkürzung nach LINDNER auf die Hornhautkrümmung und auf die Kammertiefe. Seinen Beobachtungen liegen 12 Augen zugrunde, die 23mal operiert wurden; in $\frac{6}{10}$ der Fälle fand sich eine Krümmungszunahme des auf die Mitte des Bogenschnitts annähernd senkrecht stehenden Hornhautmeridians und in der Hälfte der Fälle eine geringe Tiefenabnahme der Vorderkammer um durchschnittlich 0,39 mm. Auf die Änderung der Gesamtrefraktion des Auges ging RAMACH nicht näher ein.

LINDNER stellte bereits 1939 in einer Diskussionsbemerkung fest, es wäre auffällig, wie wenig sich die Refraktion auch nach sehr ausgedehnten Excisionen der Sklera änderte.

SHAPLAND hat 1953 in 15 Fällen nach lamellärer Skleralexcision eine dauernde Verminderung einer Myopie oder Verstärkung einer Hypermetropie über 2 D — außer in 2 Fällen — nicht gesehen. Die Ursache der Myopieverminderung (um 5,5 bzw. 8 D) sei unklar; sie könne nicht durch die Bulbusverkürzung erklärt werden. Häufig trat ein permanenter Totalastigmatismus (2,5—3 D) als Operationseffekt ein.

Die Tatsache, daß eine Änderung der Lederhautkrümmung auch einen Einfluß auf die Hornhautkrümmung ausübt, wurde von mehreren Autoren (BURBO, MIHÁLYHEGYI, DE SANCTIS, STREBEL u. a.) auf verschiedenem Wege empirisch erhärtet.

II. Theoretische Untersuchungen.

Ehe wir auf die praktischen Auswirkungen einer Skleralexcision auf die Refraktion des Auges eingehen, sei vorerst theoretisch über-

legt, was bei einer solchen operativen Gestaltsänderung des Augapfels vor sich geht und zunächst untersucht, in welcher Weise die Refraktion beeinflußt werden mag, wenn eine Skleralexcision im Ausmaß eines Teils des Umfangs erfolgt.

Legen wir durch die Sagittalachse eines schematischen Auges einen Schnitt, so besteht er aus einem großen Kreis von 12 mm Radius, dem ein zweiter von 7,8 mm Radius mit dem kleinen Bogen über einer gemeinsamen Sehne von 11 mm Länge aufgesetzt ist. Verläuft die Richtung des betrachteten Durchschnitts senkrecht zum Bogenschnitt der Skleralexcision, so verkürzen wir den Umfang des großen Kreises (75,36 mm) an einer Stelle z. B. um 3 mm. Der Kreis wird entsprechend kleiner, sein Umfang mißt 72,36 mm, sein Radius 11,52 mm und auch die Sehne wird proportional kürzer und mißt sodann 10,56 mm. Die Länge des aufgesetzten Kreisbogens (= Hornhaut) bleibt aber unverändert (12,21 mm), er muß sich der kürzeren Sehne anpassen, d. h. stärker wölben. Dies ist gleichbedeutend mit einer Zunahme der Brechkraft der Hornhaut in dem Meridian, der durch die Mitte des skleralen Bogenschnittes zieht. Die Zunahme der Hornhautkrümmung in dem einen Hauptschnitt wird begleitet von einer Verflachung des dazu normalen, denn die GAUSSSCHE Krümmung (das Produkt der beiden Hauptkrümmungen) bleibt bei dehnungsfreier Verbiegung einer Fläche konstant. Die mittlere Krümmung (das arithmetische Mittel der beiden Hauptkrümmungen) nimmt dagegen zu und zwar in unserem Falle um rund 0,4 D. Die Verkürzung des sagittalen Durchmessers des Auges — bei einer Verkürzung des Umfangs um 3 mm — entspricht einer Hypermetropisierung von 2 D. Die gleichzeitige, durch die stärkere mittlere Hornhautkrümmung bedingte Abnahme der hinteren Brennweite vermindert aber diese Hypermetropisierung um etwa ein Fünftel.

Durch die operative Gestaltsänderung des Auges werden aber nicht nur der sagittale Durchmesser und die Hornhautkrümmung beeinflußt, sondern auch unter Umständen die Lage der Linse. Wie oben erwähnt fand RAMACH in der Hälfte seiner Fälle ein Seichterwerden der Vorderkammer. Mit dem Vorrücken der Linse wird die hintere Brennweite gleichfalls kürzer. Die dadurch bewirkte Myopisierung beträgt durchschnittlich 1 D, maximal etwa 1,7 D. Dies würde die Hypermetropisierung infolge axialer Verkürzung im Verein mit der Zunahme der mittleren Hornhautkrümmung völlig ausgleichen.

Ob noch andere Faktoren — z. B. Fistelbildung in der Sklera (HOLTH), Verminderung des Brechungsindex' des Glaskörpers (GOMEZ) — bei einer Refraktionsänderung nach Skleralexcision eine Rolle im Sinne einer Hypermetropisierung spielen, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Wenn also an einem hypothetischen, gleichmäßig elastischen, sonst keinerlei Kräften unterliegenden, kugelhähnlichen Augapfel eine Skleral-

excision im Ausmaß eines Teils des Umfangs ausgeführt wird, so können wir, theoretisch gesehen, die Entstehung eines Astigmatismus erwarten, verbunden mit einer geringen Hypermetropisierung. Bei Ausschneiden eines Lederhautstreifens in der üblichen Breite von etwa 3 mm würde die erzielte Hypermetropisierung kaum das Ausmaß einer Dioptrie überschreiten.

Ist dagegen ein Körper ovoid gestaltet, wie es bei einem hochmyopen Augapfel bekanntlich der Fall ist, so wird sich die Verkürzung des Umfangs im Bereich des weniger gekrümmten, äquaturnahen Anteils des Bulbus mehr auf die axiale Verkürzung und weniger auf die Hornhautkrümmung auswirken. Bei entsprechend deformierten und von der sphärischen Gestalt abweichenden hochmyopen Augen kann man daher auch theoretisch mit einer Verminderung der Myopie durch die Skleralexcision rechnen.

Durch die einzeitige Ausführung einer zirkulären Skleralexcision sollte kein Hornhautastigmatismus entstehen. Bei kugelähnlichen Augen würde das Zusammenfügen der verschieden großen Schnittkreise nur unter Dehnung der Sklera möglich sein. Wie wir später sehen werden, wurden einzeitige, zirkuläre Skleralexcisionen nur an hochmyopen Augen, also von der sphärischen Gestalt abweichenden, ovoiden Körpern ausgeführt. Die dabei entstehende Inkongruenz der Schnittkreise ist relativ gering und die Adaptation der Schnittländer verursacht demnach nicht unbedingt eine Dehnung der Bulbushüllen. Es kann freilich eine solche Deformation eintreten und die Entstehung eines vorher nicht absehbaren Hornhautastigmatismus verursachen.

Am lebenden Auge werden alle oben theoretisch erörterten Veränderungen durch mancherlei Umstände beeinflusst. Der Turgor des lebenden Gewebes und seine Elastizität setzen der Deformation des Organs Widerstand entgegen. Die Hornhaut zeigt bekanntlich nur in ihrer zentralen, optischen Zone von etwa 4 mm Durchmesser eine annähernd sphärische Krümmung, ihre peripheren Teile sind abgeflacht. BERG konnte zeigen, daß die Größe des zentralen Hornhautradius von der Größe der Hornhautbasis verhältnismäßig unabhängig ist. Erwachsene Augen mit kleinerer Hornhautbasis als dem Durchschnitt entspricht haben auch ein kleineres sphärisches Hornhautzentrum bei mehr oder weniger gleichbleibendem Krümmungsradius im Bereich dieser Zone. All dies erklärt uns die Tatsache, daß der nach einer Skleralexcision theoretisch zu erwartende Astigmatismus (bei z. B. 3 mm breitem Skleralstreifen etwa 12—13 D Hornhautastigmatismus) tatsächlich auf einen Bruchteil dessen gemindert wird.

Ferner ist ein Mechanismus wirksam analog den Vorgängen beim bekannten Wundastigmatismus nach Lappenschnitt — eine „Firstbildung“ der Wundländer mit konsekutiver Krümmungsdiskontinuität

und -verflachung. Schließlich kommt es in manchen Fällen — auch bei Verwendung von Seidennähten an Stelle des früher benützten Catgut — zur Narbendehnung, wodurch die ursprüngliche Verkürzung des Umfangs wieder verringert, bzw. aufgehoben wird.

III. Ergebnisse.

Die an der II. Wiener Augenklinik in den Jahren 1951—1953 vorwiegend mittels durchgreifender Skleralexcision ausgeführten Bulbusverkürzungen wurden im Hinblick auf die Refraktionsänderungen überprüft. Dabei konnten natürlich nur die geheilten Fälle herangezogen werden, da bei abgehobener Netzhaut eine einwandfreie Refraktionsbestimmung nicht möglich ist. Auch bei flacher Abhebung der Macula werden die Werte nicht unerheblich im Sinne einer Hypermetropisierung verfälscht. Die Zahl der verwertbaren, geheilten Fälle wurde aber durch den Umstand reduziert, daß in einigen Fällen keine verlässlichen Angaben über die Refraktion vor Auftreten der Netzhautablösung vorlagen.

Ein etwa vorhandenes Brillenglas bietet nicht immer eine verlässliche Ausgangsbasis: seine Verordnung kann lange zurückliegen und den tatsächlichen Gegebenheiten nicht entsprechen, bzw. es könnte bei einer Anisometropie das höher myope Auge nicht voll korrigiert worden sein. Angaben über die ophthalmoskopische Einstellbarkeit der Papille in Dioptrien sind gleichfalls kaum als Ausgangspunkt für eine exakte Untersuchung anzusehen, da die Akkommodation des Untersuchers und vor allem sein Beobachtungsabstand bei der Untersuchung im aufrechten Bild eine zu hohe Myopie des untersuchten Auges vortäuschen können. Aphake Augen, die relativ kurz nach einer Brillenbestimmung an einer Netzhautablösung erkrankten, boten sich als verlässliche Studienobjekte für diese Untersuchung dar und sind daher im angeführten Krankengut relativ häufig vertreten.

So verblieben 32 Augen, die insgesamt 42mal verkürzt worden waren; 39mal wurde die Verkürzung mittels durchgreifender Skleralexcision und 3mal durch Faltung der lamellär excidierten Sklera ausgeführt.

Eine Überprüfung der Refraktionsänderung der im gleichen Zeitraum mittels Diathermiecoagulation erfolgreich operierten Ablatiofälle hatte ein praktisch negatives Ergebnis. Die im Anschluß an eine kombinierte Ablatiooperation (diathermischer Rißverschluß und Skleralexcision in einer Sitzung) beobachteten Refraktionsänderungen können somit auf die Skleralexcision allein zurückgeführt werden.

Tabelle 1 zeigt eine Gesamtübersicht über die Refraktionsänderungen nach Skleralexcision. Die sphärische und cylindrische Komponente der Refraktion wurden im „sphärischen Äquivalent“ zusammengefaßt und als axiale Refraktion, bezogen auf den vorderen Hauptpunkt, berechnet.

Tabelle 1. Gesamtübersicht über die Refraktionsänderungen nach Skleralexcision (32 Augen).

	Hypermetropisierung					θ	Myopisierung	
Dioptrien .	5—5,5	4—4,75	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75	1—1,75	2
Augen . . .	2	—	5	5	7	11	1	1

Wir sehen, daß in einem Drittel der Augen praktisch keine Refraktionsänderung zu beobachten war. Geringe Änderungen (fast ausnahmslos Hypermetropisierungen) bis zu 1,75 D finden sich in einem weiteren Viertel der Fälle. Fast $\frac{4}{10}$ der Augen zeigen eine Hypermetropisierung von 2—5,5 D.

Die größte Refraktionsänderung fand sich bei einer 46jährigen Frau, an deren rechtem Auge (axiale Refraktion —9,75 D) eine zirkuläre, durchgreifende Skleralexcision ausgeführt wurde. Nach einer Beobachtungszeit von 25 Monaten fand sich die Myopie um 5,5 D vermindert.

Die Beobachtungszeit nach der Operation ist verschieden lang — Tabelle 2 gibt darüber Aufschluß (an 8 Augen wurden je zwei bzw. drei Skleralexcisionen ausgeführt —, in diesen Fällen wurde vom Tag der ersten Operation ausgegangen).

Die Verschiedenheit der Beobachtungszeit spielt aber keine erhebliche Rolle. Unter unseren Fällen fanden sich nur drei, bei denen im Verlaufe der postoperativen Beobachtungszeit die Refraktion gegenüber dem in Tabelle 1 verzeichneten

Endwert um mehr als 1 D abwich. Die Änderung war in allen 3 Fällen eine Wiederzunahme der bestehenden Myopie (um 2, 3 bzw. 3,75 D) und ging innerhalb des 1.—6. Monats nach der Operation vor sich. Es ist also nur in den ersten Monaten nach der Operation zu erwarten, daß sich eine im Anschluß an eine Skleralexcision erzielte Hypermetropisierung allenfalls wieder verringert.

Tabelle 3 bringt eine Übersicht analog zu Tabelle 1 beschränkt auf aphake Augen.

Hier fand sich die größte Refraktionsänderung bei einer 45jährigen Frau, an deren aphakem, rechten Auge (axiale Refraktion +6,5 D) 3mal eine Bulbusverkürzung durch Ausschneiden eines Lederhautstreifens jeweils von der Länge eines halben Bulbusumfangs vorgenommen wurde. Die Hypermetropisierung betrug hier insgesamt 5 D, wobei der ersten Operation mit einer Änderung um bereits 4,5 D der größte Anteil zukam. Die Beobachtungszeit betrug insgesamt 14 Monate.

Tabelle 3. Übersicht über die Refraktionsänderung nach Skleralexcision an aphaken Augen (11 Augen).

	Hypermetropisierung					β
Dioptrien .	5	4—4,75	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75
Augen . . .	1	—	2	—	5	3

Theoretisch ist zu erwarten, daß vorzüglich höhermyope Augen durch die Skleralexcision in ihrer Refraktion verändert werden. Tabelle 4 zeigt, daß Augen mit einer Myopie von -10 D oder mehr (aphake Augen mit $+5$ D oder weniger) höhere Hypermetropisierungen aufweisen als der Durchschnitt der Tabelle 1. Unter den myopischen Augen sind es $\frac{2}{3}$, die eine Hypermetropisierung über 2 D erfuhren, gegenüber nur knapp $\frac{4}{10}$ der Gesamtzahl.

Tabelle 4. Übersicht über die Refraktionsänderung nach Skleralexcision an myopen Augen (9 Augen).

	Hypermetropisierung					$\varnothing$
Dioptrien	5—5,5	4—4,75	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75
Augen	1	—	2	3	2	1

Von Interesse ist auch, inwieweit die Breite des ausgeschnittenen Lederhautstreifens, der Abstand des Operationsgebietes vom Limbus und der Umfang der Skleralexcision einen Einfluß auf eine allfällige Refraktionsänderung ausüben. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über diese Beziehungen (unter den Skleralexcisionen in Tabelle 5b sind einzeitige und zweizeitige Operationen zusammengefaßt; wenn bei einer zweizeitigen Skleralexcision der Abstand des Operationsgebietes vom Limbus verschieden war, so wurde der Mittelwert in die Tabelle eingesetzt).

Tabelle 5a. Skleralexcision im Ausmaß eines halben Umfanges.

	Hypermetropisierung			$\varnothing$	Myopisierung		Augen
Dioptrien . . .	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75	1—1,75	2	
Streifenbreite:							
2,0 mm . . .	—	—	(9)	(7) (11)	—	—	3
2,5 mm . . .	(7) (8)	(7) (7)	(7)	(7) (9)	(7)	(7)	
	(8)			(7) (8)			12
3,0 mm . . .	(8)	—	(7)	(7)	—	—	3
3,5 mm . . .	—	(8)	—	—	—	—	1
Augen	4	3	3	7	1	1	19

Tabelle 5b. Skleralexcision im Ausmaß des ganzen Umfanges.

	Hypermetropisierung					$\varnothing$	Augen
Dioptrien	5—5,5	4—4,75	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75	
Streifenbreite:							
2,0 mm	—	—	—	—	(6,5)	—	1
2,5 mm	—	—	—	(8,5)	(7) (8)	—	3
3,0 mm	—	—	(9)	(9)	—	(8)	3
3,5 mm	(9)	—	—	—	—	—	1
Augen	1	—	1	2	3	1	8

Tabelle 5c.

Skleralexcision im Ausmaß	Augen	Refraktionsänderung
von $\frac{1}{4}$ des Umfanges	2	0
von $\frac{3}{4}$ des Umfanges	1	0
von 3mal $\frac{1}{2}$ des Umfanges . .	1	Hypermetropisierung von 3,75 D
von 3mal $\frac{1}{2}$ des Umfanges . .	1	Hypermetropisierung von 5,0 D
Summe	5	

Tabelle 5a—c. Übersicht über die Beziehung zwischen Streifenbreite, Abstand des Operationsgebietes vom Limbus und Umfang der Skleralexcision einerseits und Änderung der Refraktion andererseits. (Jede eingeklammerte Zahl in Tabelle 5a und b bedeutet ein Auge, die Zahl selbst gibt den Abstand des Operationsgebietes vom Limbus in Millimeter an. Die *kursivgedruckten* Werte betreffen Augen mit einer Myopie von —10 D oder mehr.)

Wir sehen, daß der Abstand des Operationsgebietes vom Limbus und auffallenderweise auch die Breite des excidierten Skleralstreifens keine unmittelbare Beziehung zur Refraktionsänderung haben. Der Abstand der Skleralexcision vom Limbus ist bei einem kugelförmigen Auge auch theoretisch gleichgültig, es wäre aber mit zunehmender Streifenbreite eine höhere Hypermetropisierung zu erwarten. Tatsächlich können bei gleicher Streifenbreite verschiedene Refraktionsänderungen resultieren (z. B. s. Tabelle 5a, Zeile „Streifenbreite 2,5 mm“). Als Ursachen hierfür wären zu nennen: 1. Die Genauigkeit der Bemessung und Ausschneidung des Lederhautstreifens hat ihre praktischen Grenzen, 2. ebenso erfolgt das Knoten der Fäden und das Zusammenziehen der Wundränder nicht ganz gleichmäßig und 3. erfolgt die Narbenbildung nicht einheitlich.

Beim Vergleich der Tabellen 5a und b scheint es zunächst, daß der Umfang der Skleralexcision eine Rolle spielt, denn in Tabelle 5b handelt es sich fast ausschließlich um Hypermetropisierungen mit einer gewissen Bevorzugung der höheren Abweichungen. Wenn wir aber sehen, daß zirkuläre Skleralexcisionen vornehmlich an hochmyopen Augen (die betreffenden Werte sind in den Tabellen *kursiv gedruckt*) ausgeführt wurden, so können wir auch dem Umfang der Skleralexcision keine ausschlaggebende Bedeutung auf die Refraktionsänderung zubilligen: wie bereits oben erörtert, zeigen vorzüglich höhermyope Augen nach einer Skleralexcision eine das übliche Ausmaß überschreitende Hypermetropisierung. Auch in Tabelle 5a weisen die myopischen Augen relativ höhere Hypermetropisierungen auf als die übrigen.

Fügen wir zu den bisher besprochenen 32 Augen mit feststehender Ausgangsrefraktion noch 12 weitere hinzu, von welchen weniger verlässliche Angaben vorliegen, so überblicken wir insgesamt 44 Augen mit 56 Skleralexcisionen (Tabelle 6).

Auch hier finden wir in $\frac{1}{3}$ der Augen praktisch keine Refraktionsänderung. Geringe Änderungen (überwiegend Hypermetropisierungen) bis zu 1,75 D zeigen

Tabelle 6. *Erweiterte Gesamtübersicht über die Refraktionsänderungen nach Skleralexcision (44 Augen).*

	Hypermetropisierung					θ	Myopisierung	
Dioptrien .	5—5,5	4—4,75	3—3,75	2—2,75	1—1,75	0—0,75	1—1,75	2
Augen . . .	2	—	5	9	8	14	5	1

weitere $\frac{3}{10}$ der Fälle. Etwas über $\frac{1}{3}$ der Augen weisen Hypermetropisierungen von 2—5,5 D auf. Diese Verhältniszahlen sind sehr ähnlich denen unter den 32 ausgesuchten Fällen, so daß wir uns in der Gesamtwertung auf die größere Zahl der 44 Augen beziehen könnten.

Nach einer Skleralexcision im Ausmaße eines Teils des Umfanges ist — wie eingangs erwähnt — auch ein Hornhautastigmatismus zu erwarten, entstanden durch die Krümmungszunahme jenes Hornhautmeridians, der annähernd senkrecht zur Sehnenmitte des Bogenschnitts steht — hervorgerufen durch die Verkleinerung des entsprechenden Hornhauradius. Am lebenden Auge sind die Verhältnisse aber dergestalt, daß zwar in der Mehrzahl der Fälle diese zu erwartende Veränderung tatsächlich eintritt, sonst aber die Hauptschnitte zu einem schiefen Astigmatismus verdreht werden; in einer Minderzahl der Fälle wird sogar das entgegengesetzte Verhalten beobachtet, nämlich eine Krümmungsabnahme des genannten Meridians. Außerdem findet sich in einer weiteren Anzahl von Fällen keine Änderung der Hornhautkrümmung.

Durch eine einzeitige Skleralexcision im Ausmaß des ganzen Umfanges sollte kein Astigmatismus verursacht werden. Unter unseren 3 Fällen von einzeitiger zirkulärer Skleralexcision ließ sich allerdings in einem Falle das Auftreten eines postoperativen Astigmatismus beobachten.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über den durch die Operation (Skleralexcision im Ausmaß eines Teils des Bulbusumfanges) verursachten Gesamtastigmatismus. Der sich nach einer Bulbusverkürzung manifestierende Astigmatismus ist im Falle des Vorliegens eines präoperativen Astigmatismus die Resultierende aus diesem und aus einer zweiten, durch die Operation geschaffenen Komponente, die konstruktiv (nach THOMPSON) ermittelt und in der Tabelle 7 festgehalten wurde. Es wurden nur Änderungen von mindestens 1 D berücksichtigt und

Tabelle 7. *Verhalten der Achsenlage und der Höhe des durch die Operation verursachten Astigmatismus (Näheres s. Text).*

Achsenlage	Zahl der Operationen	Maximale Höhe	Durchschnittliche Höhe
Erwartungsgemäß	20	6,4 D	3,2 D
Schief	6	5,4 D	3,2 D
Entgegengesetzt	4	3,5 D	2,2 D
Keine Änderung	9	—	—

bezüglich der Achsenlage eine Toleranz von $\pm 20^\circ$ zugelassen. Die durchschnittliche Höhe des durch die Operation verursachten Gesamtastigmatismus beträgt 2,3 D.

Zusammenfassung.

Theoretische Untersuchungen lassen nicht erwarten, daß durch die Skleralexcision an einem kugelähnlichen, schematischen Auge eine wesentliche Refraktionsänderung im Sinne einer Hypermetropisierung eintritt. Die erzielte Verkürzung des sagittalen Durchmessers ist relativ gering und wird überdies durch die gleichzeitige Abnahme der hinteren Brennweite — bedingt durch die stärkere, mittlere Hornhautkrümmung bzw. durch ein Vorrücken der Linse — zumindest teilweise ausgeglichen. Nur in höhergradig achsenmyopen, oviden Augen kann mit einer Verringerung der Myopie auch theoretisch gerechnet werden. Bei der üblichen Skleralexcision im Ausmaß eines Teils des Bulbusumfanges ist außerdem die Entstehung eines Hornhautastigmatismus zu erwarten. Auf die Einschränkungen, welche diese Überlegungen durch die am lebenden Auge gegebenen Tatsachen erfahren, wird hingewiesen.

Eine Übersicht über 32 Augen, die in den Jahren 1951—1953 wegen Netzhautabhebung 42mal einer Bulbusverkürzung vorwiegend mittels durchgreifender Skleralexcision erfolgreich unterzogen wurden, zeigt, daß in $\frac{1}{3}$ der Fälle die Refraktion unverändert blieb und in einem weiteren Viertel der Fälle sich (fast ausnahmslos im Sinne einer Hypermetropisierung) bis zu 1,75 D änderte. Fast $\frac{4}{10}$ der Augen zeigten eine Hypermetropisierung, die 2 D überschritt. In einem Falle wurde als maximale Änderung eine bleibende Abnahme der Myopie um 5,5 D beobachtet. Hochmyope Augen weisen höhere Hypermetropisierungen auf als der Durchschnitt. Der Abstand des Operationsgebietes vom Limbus und auffallenderweise auch die Breite des excidierten Skleralstreifens haben keine unmittelbare Beziehung zum Ausmaß einer allfälligen Refraktionsänderung. Im vorliegenden Krankengut zeigt auch der Umfang der Skleralexcision keinen ausschlaggebenden Einfluß auf die Refraktion des operierten Auges. Die Achsenlage des durch die Operation verursachten Astigmatismus läßt eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen: in etwa der Hälfte der Fälle wird eine Krümmungszunahme jenes Hornhautmeridians beobachtet, der auf die Sehnenmitte des skleralen Bogenschnitts annähernd senkrecht steht. Die Höhe des postoperativ entstandenen Gesamtastigmatismus beträgt im Durchschnitt 2,3 D.

Skleralexcisionen können somit in myopen Abhebungsfällen als günstigen Nebeneffekt eine Abnahme der bestehenden Myopie zur Folge haben, während in emmetropen oder hypermetropen Fällen eine unerwünschte Hypermetropisierung nicht unbedingt zu befürchten ist.

Eine Ausnahme bilden aphake, ursprünglich achsenmyope Augen, bei welchen eine Hypermetropisierung durch Skleralexcision eintreten kann. Der postoperative Astigmatismus nach Skleralexcision hält sich in jenen Grenzen, wie sie etwa bei der Staroperation in Kauf genommen werden.

Literatur.

BERG, F.: Graefes Arch. **127**, 606 (1931). — Acta ophthalm. **9**, 53 (1931). — BURBO: Rev. gén. Ophthalm. **1893**. Zit. bei E. TRON, Klin. Mbl. Augenheilk. **75**, 623 (1925). — GOMEZ, E.: Annales d'Ocul. **187**, 157 (1954). — HOLTH, S.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **1911**, 293. — LINDNER, K.: Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 348 (1939). — MIHÁLYHEGYI, G.: Ophthalmologica (Basel) **101**, 290 (1941). — RAMACH, F.: Graefes Arch. **133**, 321 (1935). — SANCTIS, E. DE: Arch. Ottalm. **43**, 111 (1936). Ref. Zbl. Ophthalm. **39**, 409 (1937). — SHAPLAND, C. D.: Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **73**, 205 (1953). — STREBEL, J.: Klin. Mbl. Augenheilk. **89**, 633 (1932).

Dr. RENÉ GEORG FREY, Wien IX, Alserstraße 4, II. Universitäts-Augenklinik.

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel (Vorsteher: Prof. F. RINTELEN).

Über gleichartige, von der Sehschärfe unabhängige Farbsinnstörung bei 3 Geschwistern mit Maculadegeneration.

Von
E. LANDOLT.

Die Arbeiten der letzten Jahre über die tapetoretinalen Degenerationen sind zahlreich. Die Unterschiede zwischen den ursprünglich scharf getrennten einzelnen Krankheitsbildern haben sich verwischt. Allgemein werden heute 2 Typen mit ihren Untergruppen unterschieden: die zentrale Degeneration einerseits und die periphere Degeneration andererseits. Immerhin sind auch zwischen diesen beiden Typen zahlreiche Übergänge möglich. Die morphologisch-ophthalmoskopischen Befunde sind vor allem beim zentralen Typ sehr mannigfaltig und weitgehend bekannt (A. SORSBY). Über Funktionsstörungen wissen wir jedoch viel weniger, weil ausgedehnte, systematische und einheitliche Prüfungen an einem größeren Krankengut fehlen. Vor allem fehlen in den Arbeiten genaue Angaben über Lichtsinn-, Farbsinn- und Gesichtsfeldprüfungen. Von der zentralen Degeneration ist bekannt, daß zwischen dem Grad der Funktionsstörungen und dem Ausmaß der morphologisch faßbaren Veränderungen keine festen Beziehungen bestehen. Oft zeigt der Augenhintergrund eine beinahe normale Struktur, wenn auch die Funktion hochgradig gestört ist. Andererseits sind wir häufig erstaunt, wie gering die Funktionsausfälle bei Patienten mit hochgradig veränderter Netzhautmitte sind. Exakte und ausgedehnte Explorationen des Farbensinns bei Maculadegeneration sind relativ selten, und es fehlen genauere Kenntnisse über Farbsinnstörungen bei Maculadegeneration. Auch über die Beziehungen zwischen Störungen des Farbensinns und Herabsetzung der zentralen Sehschärfe bestehen noch viele Unklarheiten.

Wir haben kürzlich eine Familie untersucht, von der wir wußten, daß 2 Geschwister seit ihrer Kindheit an einer degenerativen Maculaaffektion leiden. Dabei legten wir das Hauptgewicht auf die Prüfung des Farbensehens. Wenn auch unsere Untersuchungen eine Analyse mit dem HELMHOLTZschen Farbmischapparat nicht zu ersetzen vermögen, so erscheinen uns die erhobenen Befunde doch einer kurzen Veröffentlichung wert. Sie sollen auch zeigen, daß man sich mit einfachen, allgemein zugänglichen Apparaten ein ziemlich genaues Bild über gewisse Formen von Dyschromatopsien machen kann.

Bei der Prüfung des Farbensehens gingen wir folgendermaßen vor: Als erstes ließen wir die Ishihara- und Stilling-Tafeln lesen. Bei fehler-

freiem Lesen wurde der Farbensinn nicht weiter geprüft. Bestand jedoch nach dieser „Triage“ Verdacht auf eine Farbensinnstörung, so untersuchten wir die Patienten weiter am Anomaloskop II (Modell 1951). Um Ermüdung und Adaptation auszuschließen, durften die dargebotenen Lichter während höchstens 5 sec betrachtet werden, dann mußten die Prüflinge wieder während mindestens 2 sec in die weiße Mattscheibe des Apparates blicken. Wir wählten ausnahmslos die mittlere Blende (Gesichtsfelddurchmesser = $2^{\circ} 10'$) und untersuchten die Patienten ohne Korrektur durch Gläser. Zuerst wurde das Spektralband gezeigt¹ (Rotspalt ganz offen, Gelbspalt geschlossen, Schwenkung des Okularrohres durch geeignetes Drehen der Mikrometerschraube mit Skala). Hier notierten wir die subjektiv hellsten Stellen, dann die Bezeichnung der verschiedenen Lichter. Anschließend legten wir Mischungsgleichungen vor, zuerst im Gebiete der Rayleigh-Gleichung, dann im kurzwelligen Teil des Spektrums, dort, wo vorher die Lichter als gleichfarbig bezeichnet worden waren. Dies geschah durch Vergleichen des Grünspaltes und des Gelbspaltes, die nur mit je einem Licht einer bestimmten Wellenlänge beschickt wurden. Hierzu konnten durch Schwanken des Okularrohres verschiedene, leider nicht ganz beliebige Vergleichslichter erhalten werden. Aus der dem Apparat beigefügten Tabelle über die Beziehungen zwischen Lichtwellenlänge in den verschiedenen Spalten und der eingestellten Skala beim Schwenken des Okularrohres konnten wir die verschiedenen Wellenlängen ablesen.

Innerhalb der Familie wurden aus 3 Generationen 14 Personen untersucht (vgl. Stammbaum). Bei 3 Geschwistern konnten pathologische Befunde erhoben werden:

Fall 1 (Frau M. Sch., 41jährig, Hausfrau, Poli-Nr. 312/53). *Anamnese*: Habe nie gut gesehen. Habe stets Schwierigkeiten gehabt, die Farben zu unterscheiden. Wurde 1923 in Basel durch Vogt untersucht: „beidseits feine Maculaveränderungen, Visus beidseits mit —0,75 knapp 6/18, BESTsche Maculadegeneration“. — *Funktionsprüfungen*: Fernsehschärfe rechts 6/60—6/30 mit sph —3,75, links 6/30 mit sph —5,0. Nahsehschärfe rechts Birkhäuser 0,6—0,7 in 10 cm, links 0,5 in 10 cm. Gesichtsfelddaußengrenzen am Maggiorereperimeter beidseits normal. Dunkeladaptation seitengleich, leicht pathologisch: nach 30 min = 1,35 (NAGELscher Apparat, 10 min Helladaptation vorausgehend, log des Lichtreizes in Mikrolux, Auftauchschwelle). Farbensinn: Stilling- und Ishihara-Tafeln werden nur zur Hälfte richtig gelesen, ohne nennenswerte Unterschiede für das rechte und linke Auge. Anomaloskop II: sehr große Ermüdbarkeit. Enden des sichtbaren Spektrums seitengleich, bei 740 und 420 μ . Rechts liegt die „hellste“ Strecke zwischen 560 und 540 μ , links zwischen 590 und 540 μ . Beidseits wird das Licht von 740—600 μ als rot bezeichnet. Dann wird es bei abnehmender Wellenlänge „gelb“, „gelb oder hellrot“, „weiß“. Bei 500 wird es „gräulich“, „etwas anders“, dann „bläulich“ oder „grünlich“. Es ändert sodann bis zum Ende des sichtbaren Spektrums den Ton nicht mehr, es wird nur noch „dunkler“. Rayleigh-Gleichung (Anomaloskop-

¹ Wir sind uns bewußt, daß am Anomaloskop nicht alle Spektrallichter genügend gesättigt sind.

quotient) = 0,4—1,0. Im kurzwelligen Gebiete werden Gleichungen zwischen Lichtern folgender Wellenlängen eingestellt: 524 und 560, 515 und 549, 506 und 538, 490 und 517, 464 und 484 μ . — *Objektive Untersuchung*: Skioskopiewerte rechts sph — 3,75 und links sph — 4,75. Papillen temporal abgebläßt, normal konfiguriert, Fovea mit fehlendem Wall- und Zentralreflex. In der Foveola und darum herum unscharf begrenzte Aufhellungen und Pigmentierungen. Die Foveola selbst erscheint ausgeweitet und depigmentiert. Übrige Befunde normal.

Fall 2 (Herr F. St., 44jährig, Säger, Poli-Nr. 818/53). *Anamnese*: Habe seit jeher nicht gut gesehen. Habe mit den Farben „etwas“ Schwierigkeiten. In der letzten Zeit habe er des Nachts Mühe, gut zu sehen. 1923 in Basel durch Prof. VOGT untersucht: „eigentümliche Pigmentierung des maculären und paramaculären Bezirkes, vor allem links, Sehschärfe rechts 6/18, links 6/36, Bruder des Mädchens mit der Maculadegeneration“. — *Funktionsprüfungen*: Fernsehschärfe rechts 6/9—6/8 mit sph — 4,5, links 6/15 mit sph — 4,5 = cl — 1,0 15°. Nahsehschärfe beidseits Niden 1 in 15 cm. Gesichtsfeldaußengrenzen beidseits intakt. Dunkeladaptation beidseits deutlich pathologisch: rechts 1,53, links 2,12 nach 30 min. Farbensinn: beidseits werden von den Ishihara-Tafeln nur die erste, von den Stilling-Tafeln nur 1, 2, 12, 13, 15, 19, 21 gelesen. Anomaloskop II: sehr große Ermüdbarkeit. Enden des sichtbaren Spektrums: 740 und 420 μ . „Hellste“ Stelle rechts zwischen 590 und 560, links zwischen 600 und 575 μ . Die Bezeichnung der farbigen Lichter ist dieselbe wie bei der Schwester M., etwas unsicherer. Anomaloskopquotient (Rayleigh-Gleichung) = 0,26—1,0. Im kurzwelligen Gebiete werden Gleichungen eingestellt zwischen folgenden Lichtern: 515 und 549, 506 und 538, 490 und 517, 464 und 484 μ . — *Objektive Untersuchung*: Abgesehen von der Refraktionsanomalie sind nur am Augenhintergrund im Zentrum pathologische Befunde zu erheben: Papillen temporal abgebläßt, fehlende Reflexe der Fovea und Foveola. Deutliche Marmorierung der Fovea und des Gebietes zwischen Papille und Fovea.

Fall 3 (Schw. R., 46jährig, Krankenschwester, Poli-Nr. 1169/53). — *Anamnese*: Sehe seit der Kindheit schlecht, habe seit der Kindheit blau und grün verwechselt. Sehe in letzter Zeit in der Dunkelheit ganz schlecht. Wurde wegen der Myopie mehrmals augenärztlich untersucht, jedoch stellte man außer der Refraktionsanomalie keine pathologischen Befunde fest. — *Funktionsprüfungen*: Fernsehschärfe und Nahsehschärfe voll (Myopie von sph — 3,25 dptr rechts und von sph — 3,5 dptr links). Gesichtsfeldaußengrenzen normal. Dunkeladaptation schwer pathologisch: rechts 2,53, links 3,05 nach 30 min. Farbensinn: von den Ishihara-Tafeln wird nur die erste, von den Stilling-Tafeln werden nur die Tafeln 1, 2, 13, 19, 32 gelesen, Anomaloskop II: sehr große Ermüdbarkeit. Enden des sichtbaren Spektrums rechts 700 und 465, links 720 und 470 μ . „Hellste“ Stelle beidseits 590 μ . Beidseits wird das Licht von 700 bis 600 μ als rot bezeichnet, dann wird es „heller“, „ganz weiß“, von 575 μ an wird es wieder dunkler. Von hier ab werden die Lichter gegen das kurzwellige Ende zu immer gleich bezeichnet: „blau oder grün“, „sicher nicht rot“. Anomaloskopquotient (Rayleigh-Gleichung) = 0,76—1,0. Gleichungen zwischen Lichtern folgender Wellenlängen: 524 und 560, 515 und 549, 490 und 517, 464 und 485 μ . — Außer der Refraktionsanomalie lassen sich nur am zentralen Augenhintergrund diskrete, kaum pathologische Befunde erheben, die sich bei Leuten diesen Alters relativ häufig finden: fragliche Abblassung der Papillen, Foveolae ohne Reflexe, mit feinsten Unregelmäßigkeiten des Pigmentepithels.

Bei allen 3 Geschwistern finden wir übereinstimmend Myopie, Hemeralopie und eine sehr schwere Störung des Farbensehens. Das auffallendste ist die Dyschromatopsie. Sie zeigt folgende Charakteristica: Das Spektralband erscheint zweifarbig, „rot“ im langwelligen Teil und

„grün oder blau“ im kurzwelligen Teil. Daß das Licht im kurzwelligen Teil wirklich monochromatisch gesehen wird, geht aus den zahlreichen Gleichungen hervor, die zwischen den Lichtern verschiedener Wellenlänge aus diesem Gebiete hergestellt werden. Die zwischen den farbigen Abschnitten gelegene Strecke ist der hellste Teil im Spektralband und wird als „hell“, „gelb“ oder „weiß“ bezeichnet. Sie liegt bei allen 3 Beobachtungen zwischen 600 und 540 $\mu\mu$. Die Farbsinnstörung darf auf Grund dieser Befunde als eine Tritanopie bezeichnet werden. Zusätzlich liegt jedoch auch noch eine Störung des Rot-Grün-Sinnes vor. Man erkennt dies aus dem Versagen beim Lesenlassen der pseudoisochromatischen Tafeln, das zeigt die Breite der „neutralen“ Strecke im Spektralband und die im Sinne einer Protanomalie verschobene Rayleigh-Gleichung. Es ist bemerkenswert, daß man aus dem Lesenlassen der pseudoisochromatischen Tafeln allein niemals vermutet hätte, daß die Farbsinnstörung in allen 3 Fällen vom gleichen Typ ist. Die verschiedenen Tafeln wurden ja von den 3 Patienten ganz unterschiedlich gelesen. Mit Hilfe des relativ einfachen Anomaloskop II läßt sich jedoch leicht zeigen, daß die Farbsinnstörung bei den 3 Geschwistern gleichartig ist.

Die Lichtsinnstörung konnte leider aus äußeren Gründen nicht genauer geprüft werden. Wieweit eine engere Beziehung zwischen Lichtsinn- und Farbsinnstörung besteht, dürften erst ausgedehntere und genauere Funktionsprüfungen an einem ähnlichen, jedoch umfangreicheren Krankengut zeigen. In unseren Beobachtungen scheint eine Parallelität zwischen dem Grad der Störungen beider Funktionen vorzuliegen. Vor allem dürfte interessant sein, genaue Farbsinnprüfungen bei der sog. essentiellen Hemeralopie durchzuführen.

Sehr interessant sind die Beziehungen zwischen Dyschromatopsie einerseits und zentraler Sehschärfe und Foveastruktur andererseits. Keineswegs besteht — wie man leicht geneigt wäre anzunehmen — Übereinstimmung im Ausmaß dieser Störungen. Gerade das Gegenteil trifft zu: bei normaler zentraler Sehschärfe (Fall 3) ist der Farbensinn stärker gestört (deutliche Verkürzung des Spektralbandes am kurzwelligen Ende im Gegensatz zu den anderen Beobachtungen) als bei verminderter Sehschärfe (Fall 1 und 2). Dieser Befund ist der auffälligste und eindrucklichste der ganzen Untersuchung. Er zeigt, daß bei normaler Sehschärfe schwerste Farbsinnstörungen möglich sind. Er weist darauf hin, wie wenig wir über die erworbenen Dyschromatopsien wissen.

Ohne Zweifel handelt es sich bei den 3 Geschwistern um eine tapetoretinale Degeneration mit vorwiegender Beteiligung des Netzhautzentrums. Auf den zentralen Typ darf vor allem aus der schweren Farbsinnstörung geschlossen werden. Diese Farbsinnstörung besteht in allen 3 Fällen seit der Kindheit. Die ophthalmoskopischen Befunde und die zentrale Sehschärfe sind in dem Fall 1 und 2 30 Jahre lang unverändert

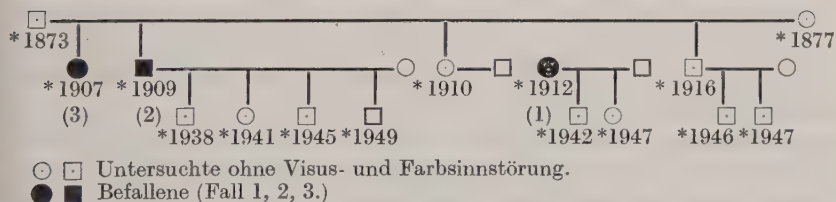
geblieben (Vogt hat 1923 die 2 Geschwister untersucht). Hingegen ist die Hemeralopie erst in letzter Zeit störend in Erscheinung getreten. Es besteht somit eine Dissoziation im zeitlichen Auftreten der verschiedenen Krankheitssymptome. Die Myopie (in der ganzen übrigen Familie sind keine Myopen anzutreffen) gehört wahrscheinlich mit zum degenerativen Krankheitsbild.

Über die Vererbung des Leidens können wir leider nicht viel aussagen. Konsanguinität der Eltern ließ sich nicht nachweisen. Allerdings ist zu bemerken, daß die Eltern aus einem Inzuchtgebiet stammen.

Zusammenfassung.

In einer Familie von 14 Individuen (3 Generationen) finden sich 3 Geschwister mit Myopie, Hemeralopie und Tritanopie, sowie Störung des Rot-Grün-Sehens. Bei 2 der Geschwister besteht das Bild einer Degeneration der Fovea centralis mit starker Verminderung der zentralen Sehschärfe. Beim 3. der Geschwister, bei dem die Farbsinnstörung am ausgeprägtesten ist, zeigt die Fovea normale Struktur; die zentrale Sehschärfe ist voll. Die Untersuchungen wurden mit Hilfe des NAGELschen Anomaloskops II, Modell 1951, ausgeführt. Unsere Untersuchungen zeigen, daß beim Fahnden nach Maculadegenerationen genaue Farbsinnprüfungen unerläßlich sind, auch dann, wenn die zentrale Sehschärfe gut ist und die Fovea ophthalmoskopisch normale Struktur zeigt.

Stammbaum der Familie St.



Literatur.

ENGELKING, E.: Graefes Arch. **116**, 196 (1926). — FRANCOIS, J.: Ophthalmologica (Basel) **118**, 1 (1949). — JAEGER, W.: Graefes Arch. **151**, 229 (1951). — JAEGER, W., u. A. NOVER: Graefes Arch. **152**, 111 (1951). — KLIMKOVA-DEUTSCHOVA, E., u. J. VELICKY: Ophthalmologica (Basel) **123**, 162 (1952). — KOELLNER, H.: Die Störungen des Farbsinns. Berlin: S. Karger 1912. — LEVY, M.: Graefes Arch. **62**, 464 (1906). — MORTELMANS, L.: Ophthalmologica (Basel) **120**, 157 (1950). — SORSBY, A.: Brit. J. Ophthalm. **24**, 469 (1940). — WARDENBURG, P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Haag: Martinus Nijhoff 1932. — ZANEN, J.: Bull. Soc. belge Ophthalm. **103**, 1 (1953).

Dr. E. LANDOLT, Basel (Schweiz), Univ.-Augenklinik.

Aus der Augenklinik und dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
(Direktoren: Prof. Dr. W. COMBERG und Prof. Dr. H. LOESCHKE).

Über die Entstehung von Gasblasen im Auge als Folge hoher Druckwirkungen.

(Caissonseffekte bei 20 atü.)

Von

V. KITTEL und W. SCHUBERT.

Mit 3 Textabbildungen.

Auf Grund neuerer Untersuchungen darf angenommen werden, daß die Gefahren der Caisson-Krankheit verringert werden können, indem einerseits an Stelle von Stickstoff das mehr flüchtige Gas Wasserstoff gegeben und weiterhin der Sauerstoffpartialdruck verringert wird (BOHNENKAMP). Bei einem derartigen Vorgehen ist damit zu rechnen, daß über den Rahmen der bisher gesetzlich festgelegten Caisson-Gründungstiefen bis zu 34 m Wassertiefe (entspricht einem maximalen Druck von rund 3,4 atü) größere Tiefen erreicht bzw. Arbeiter über mehrere Stunden höheren Drucken ausgesetzt werden können. In experimenteller Überprüfung derartiger Verhältnisse sind am hiesigen Pathologischen Institut bisher nur wenig bekannte Druckwirkungen von 20 atü an verschiedenen Versuchstieren, Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen überprüft worden (SCHUBERT). Es fiel hierbei, ohne die gesamten pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Einzelheiten darzulegen, die Entstehung einer Vielzahl von in der vorderen Augenkammer frei beweglicher Gasblasen nach Drucksturz und meist erst post mortem deutlich in Erscheinung tretend auf (Abb. 1). Dieser Befund ließ sich in 13 Versuchen mit praktisch gleichem Ergebnis reproduzieren. Nach jedem Druckfall und anschließender Herausnahme der Tiere aus einem 100 Liter fassenden, gasdichten Stahlkessel wurden diese sofort der hiesigen Universitäts-Augenklinik¹ zugeführt und die sich dann am Auge abspielenden Veränderungen unter Heranziehung der Spaltlampe und des Augenspiegels beurteilt (KITTEL).

Zur Erleichterung des Verständnisses nachfolgender und in Beispielen dargelegten Beobachtungen sei noch über das Wesen der Caisson-Krankheit ausgesagt, daß es sich dabei während des Aufenthaltes in hohem Druck um eine vermehrte Aufnahme von Gas aus der Lunge handelt, wobei über Diffusionsvorgänge und Transport von Gas auf dem Blut-

¹ Dem Direktor der Univ.-Augenklinik Rostock, Herrn Prof. Dr. COMBERG, haben wir für die freundliche Beratung bei den Spaltlampen- und Ophthalmoskopuntersuchungen sowie für weitere wertvolle Anregungen zu danken.

wege auch entlegene Körpergewebe mit zunehmender Zeit in vermehrtem Maße Gas enthalten, bis schließlich Gleichgewicht zum Außendruck besteht. Bei der Dekompression vollzieht sich dann rückläufig ein Abbrauchen der gleichen Gasmenge über den Kreislauf und die Lungen; geht die Dekompression relativ schnell vor sich, können auch Gasblasen in der Blutbahn selbst frei werden und zur Luft- bzw. Gasembolie mit ihrer kreislaufbehindernden und gewebsschädigenden Wirkung führen.

Ein uns bisher noch nicht bekannter Effekt ließ sich bei den angewandten hohen Druckwirkungen von 20 atü feststellen, der sich besonders am Auge eindrucksvoll manifestierte. Es konnte nämlich festgestellt werden, daß, wenn auch in verringertem Ausmaße und bei etwas veränderter Lokalisation, Gasblasen auch dann in der vorderen Augenkammer auftraten, wenn Hunde, Kaninchen oder Meerschweinchen nach vorheriger sicherer Tötung einem Druck von 20 atü über wenige Stunden ausgesetzt wurden. Der Direktor des hiesigen Physikalischen Institutes, Herr

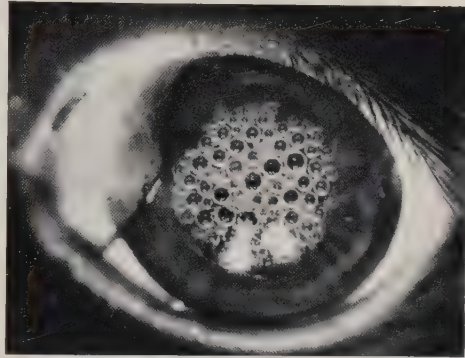


Abb. 1. Gasblasen in der vorderen Augenkammer nach hoher Druckeinwirkung von 20 atü über $1\frac{1}{2}$ Std (Kaninchen).

Prof. KUNZE, über diese Angelegenheit befragt, war der Auffassung, daß es sich bei den von uns angewandten hohen Druckwirkungen um direkte Diffusion von Gas durch die äußere Körperdecke, entsprechend auch durch die äußeren Hüllen des Auges handeln könnte, das dann nach dem Druckfall rückläufig wieder frei und optisch sichtbar würde. Weitere Kontrollversuche schienen diese Ableitung zu bestätigen, da Kaninchen, die wohl der gleichen Druckwirkung (20 atü) aber unter Ausschluß direkter Gasberührung durch Wasserabschluß ausgesetzt wurden, derartige Veränderung im Auge oder auch im Unterhautfettgewebe allgemein vermissen ließen. Ein solcher Prozeß der äußeren Diffusion neben dem schon genannten der inneren Diffusion aus der Lunge bedarf noch weiterer pathologisch-anatomischer und physiologischer Beachtung und Überprüfung, weil er in zusätzlicher Weise den Kreislauf und wohl auch indirekt die Stoffwechselvorgänge im Organismus behindern könnte. Aus diesem Grunde würde auch weiterhin verständlich, daß wir die Mehrzahl unserer Tiere verloren haben, die einem Druck von 20 atü ausgesetzt waren. Eine bemerkenswerte Ausnahme bildete jedoch ein

Tierversuch an einem jungen, 3,5 kg schweren Hund, der in einer Stickstoff-Sauerstoff-Atmosphäre die Druckeinwirkung von 20 atü über $3\frac{1}{2}$ Std mit nachfolgender Dekompression ohne erkennbare Körperschädigung überstand und der, als er aus dem Druckkessel herausgenommen wurde, keine Gasblasen in der Augenkammer aufwies.

Bei vorliegenden Untersuchungen können wir an eine eigene Mitteilung aus dem Jahre 1953 (KITTEL-SCHUBERT) anschließen, bei der nach Einwirkung geringerer Drucke bis zu 6 atü über Beobachtungen am Augenhintergrund berichtet wurde, ohne daß damals Gasblasen in der vorderen Augenkammer festgestellt wurden. Es ist kaum anzunehmen, daß sie übersehen wurden, vielmehr dürfte die Ableitung erlaubt sein, daß solche erst bei höheren Drucken in Erscheinung treten. Bei weitgehend unauffälligen Arterien waren die Venen der Netzhaut im Agonalzustand bzw. post mortem in zunehmendem Maße von Gasblasen und Gassäulen ausgefüllt, die in auffallendem Licht ähnlich wie nach künstlich gesetzten Luftembolien silberhell glänzten (STARGARDT, WEWER, SCHREIBER-SCHUBERT). Schon nähere Beziehungen zu unseren neueren Beobachtungen ergaben sich mit der Feststellung feiner Gasblasen dicht vor der Netzhaut. Etwa 10 min nach Herausnahme des Tieres ließen sich zwei dicht vor der Netzhaut gelegene Gasblasen erkennen, die durch Zugabe von +1,0 bis 2,0 Dioptrien im aufrechten Bild scharf eingestellt werden konnten. Seinerzeit wurden auch bereits in vielen tiefen Konjunktivalgefäßen Gasblasen gesehen.

Beobachtung 1. Verwendung fand ein 5,8 kg schwerer Dackel, dem zur Weitstellung der Pupillen zu Beginn des Versuches Atropin in die Konjunktivalsäcke geträufelt wurde. Zur Kohlensäureabsorption wurde feinkörniger Natronkalk in den Druckkessel hineingegeben. Zunächst wurde unter mäßiger Sauerstoffzugabe (etwa 100 Liter) der Druck für 1 Std auf 7 atü, dann weitere $4\frac{1}{2}$ Std auf 20 atü erhöht und in dieser Höhe kontinuierlich gehalten. Während der ganzen Zeit ließen sich Lebenszeichen deutlich wahrnehmen. Die Dekompression erfolgte in relativ schnellem Druckfall in 5 min auf Außen- bzw. Normaldruck. Der Körper erschien allgemein aufgetrieben, es bestanden Protrusio bulbi und starke Injektion der Konjunktivalgefäße. Zunächst waren keine freien Gasblasen in der vorderen Augenkammer zu sehen. Nach 10 min (Fahrt zur Augenklinik) ließen sich schon recht zahlreiche Gasblasen in der vorderen Augenkammer erkennen. Die weitere Beurteilung durch Prof. COMBERG und Dr. KITTEL hatte folgendes Ergebnis: Es ließen sich die Gasblasen an 3 verschiedenen Stellen lokalisieren. Einmal waren sie frei in der vorderen Augenkammer der Hornhauthinterfläche angelagert, zweitens hatten sie sich kreisförmig um den Pupillarsaum angeordnet, drittens sah man größere und kleinere Gasblasen im Irisstroma selbst gelegen (Abb. 2), die dort teilweise von der oberflächlichsten Irisstromaschicht bedeckt und weiterhin vermutlich durch Oberflächenkräfte gehalten waren. Man konnte hier sehen, wie sich diese Gasblasen allmählich aus dem Irisstroma entbanden. In der Linse und in den vorderen Abschnitten des Glaskörpers, soweit diese der Spaltlampenbetrachtung zugänglich waren, ließen sich keine Gasblasen erkennen. Mit dem Augenspiegel wurde der Fundus untersucht; man sah zahlreiche große und kleine Gasblasen, die vor der Netzhaut gelegen waren. Die Blasen waren so zahlreich, daß man von der

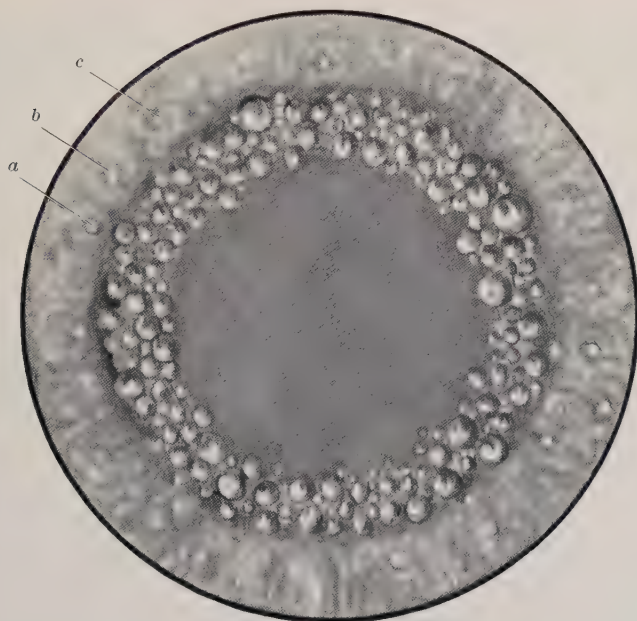


Abb. 2. Gasblasen zirkulär um den Pupillarsaum angeordnet und Gasblasen, die aus dem Irisstroma heraustreten (Zeichnung). *a* Bereits durchgebrochene Gasblase; *b* im Durchbruch begriffen; *c* Gasblase im Irisstroma.



Abb. 3. Gasblasen vor der Netzhaut und mit Gas gefüllte Netzhautgefäße (Zeichnung).

Netzhaut selbst nur kleine Abschnitte betrachten konnte. In diesen Abschnitten sah man mit Gas gefüllte Gefäße (Abb. 3). Diese Gefäße wurden scharf eingestellt und dann im Augenspiegel Plusgläser eingeschaltet, um zu beurteilen, wie weit die Gasblasen glaskörperwärts zu gelegen waren. Noch bei +5 waren einige Blasen scharf einstellbar, was einer Entfernung von etwa 1,75 mm vor der Netzhaut entspricht. Man gewann den Eindruck, daß durch die mächtige Füllung der gefäßreichen Aderhaut mit Luft die Netzhaut nach vorne gedrückt war. Bei Einstellung von +8, also etwas weniger als 3 mm von den erstbeschriebenen gasgefüllten Gefäßen nach vorne zu gelegen, sah man feinste, glitzernde stark reflektierende Punkte. Das Bild ähnelte einer Synchysis scintillans. Weiterhin wurden in der Conjunctiva mit der Spaltlampe feine Gasbläschen gesehen.

Anatomischer Befund. Um eine nähere Aussage über den Gasgehalt in den Organen machen zu können, wurde von uns die Sektion unter Wasser durchgeführt. Schon bei Anschnitt der Bauch- und Brustdecke entwichen besonders aus Gefäßen Gasblasen. Solche waren auch im freien Bauchraum und im Fettgewebe des Netzes, auch retroperitoneal vorhanden. Aus gut mittelgroßer, braunroter Leber perlt wiederum bei Anschnitt Gasblasen hoch. Der Magen war gebläht und zeigte feine Blutungen unter der Serosa; Gasblasen in der Milz, solche auch in den Gefäßen der insgesamt blutgestauten Nieren. Es bestand ein Mediastinalempysem, weiterhin war diffus Gas um peri- und epikardiales Fettgewebe eingelagert. Epikardiale Blutungen. Im rechten dilatierenden Herzen fand sich eine größere Gasmenge, etwa 30 cm³, auch im linken Herz Gasblasen in geringerer Menge. Die Lungen durch Ödemeinlagerung schwer, von rotbrauner bis rosa Farbe. In Trachea und Bronchien rötlicher Schaum. Dura und Leptomeninx im Schädelraum blaß, die Piagefäße, auch die feinen Verästelungen, enthielten in großer Zahl feine Gasblasen oder Säulen und waren nur auf kurze Strecken von Blutsäulen unterbrochen. Die Hirnwindungen waren zum Teil verstrichen. Obwohl offenkundig stark erhöhter Gasgehalt im Hirngewebe vorlag, entwichen doch von der frisch unter Wasser gelegten Schnittfläche kaum Gasblasen, was auf die Haftung dieser feinen Bläschen im Gewebe zurückgeführt wird. Auf der Schnittfläche waren im weißen Marklager stellenweise sandkorngroße, runde bis ovale Räume sichtbar, die sicher Gasräumen entsprechen mußten. Am fixierten Material fanden sich besonders im Marklager feine bis sandkorngroße Gasräume, die wir schon von früheren Untersuchungen der Unterdruckfixierung kennen und bei diffuser Verteilung im Gewebe hauptsächlich sog. autochthoner Gasentbindung entsprechen (SCHUBERT, Virchows Archiv). Mehr in zentralen Partien und im Bereich der Ventrikel fanden sich aber auch einige größere Spaltungen, die mehr für Gasembolien sprechen; in der Tat dürften auch solche kurz ante finem im Druckfall zustande gekommen sein.

Beobachtung 2. Gleichzeitig mit dem oben beschriebenen Hund ist auch ein 450 g schweres, schon vorher getötetes Meerschweinchen in den Druckkessel hineingegeben und darin während der gleichen Zeit dem gleichen Druck ausgesetzt worden. Es waren damit die Atmung, der Kreislauf und daran gekoppelte Diffusionsvorgänge ins Körpergewebe ausgeschaltet. Auch bei diesem Tier fand sich schon makroskopisch deutlich sichtbar sehr bald nach dem Druckfall eine größere Zahl von Gasblasen in der vorderen Augenkammer. Diese waren in ihrem Anblick ziemlich ähnlich wie die im Kammerwasser schwimmenden Bläschen des intravital mehrere Stunden dem hohen Druck ausgesetzten Hundes. Es handelte sich um etwa 20–30 kleine bis kleinste Blasen, die je nach Lagerung des Kopfes sich verschoben und nach oben schwammen. Mit der Spaltlampe sah man aber nicht wie beim Hunde einen Kranz von kleinen Gasblasen um die Pupille und der Iris aufgelagert, sondern nur relativ kleine Gasblasen, die oben in der vorderen Augenkammer angesammelt waren. Es fanden sich weiterhin keine aus der Iris durch-

tretenden Bläschen, wie sie bei mehreren Hunden in gleicher Weise beobachtet wurden. Dagegen sah man in der peripheren Iris des Meerschweinchens bei diesem Versuch ein zirkulär zusammenhängendes System von feinen Kanälchen, die mit Gas gefüllt waren. — Es wurde nach dem entsprechenden Hinweis des oben genannten Physikers für möglich gehalten, daß bei dem sehr hohen Druck das Gas durch die Sklera und die Hornhaut diffundiert ist, so in die periphere Iris gelangte (1 Std 7 atü, $4\frac{1}{2}$ Std 20 atü) und nun bei nachlassendem Druck aus der Iris in zirkuläre Lymphporen eintrat. Es ist natürlich auch denkbar, daß Luft zunächst im SCHLEMMschen Kanal und von dort durch das Ligamentum pectinatum in die vordere Augenkammer und zum Teil durch kleine Gefäße in das periphere Irisgewebe hineingepreßt wurde bzw. durch Diffusion dahin gelangte.

Anatomischer Befund. Bei der Unterwassersektion fanden sich, wohl als Zeichen direkter Diffusion durch die Haut, reichlich Gasblasen im Unterhautgewebe der Bauchdecke, weiterhin auch einige im freien Bauchraum. Offensichtlich war auch Lungenluft in die Gefäßbahn übergetreten, denn es fanden sich Gasblasen im linken Herzhorn und in der rechten Herzkammer. Die Lungen waren relativ blutreich, von dunkelbrauner Farbe und fest. Im Fettgewebe des Nierenlagers einige Gasblasen, weiterhin einzelne Gasblasen bzw. Säulen in hyperämischen Hirngefäßen (das Tier war durch Schlag auf den Kopf getötet worden).

Beobachtung 3. Im Versuch stand ein 8 kg schwerer Hund, der kürzere Zeit, 30 min einem Druck von 7 atü, 135 min einem Druck von 20 atü, unter gleichen Bedingungen mit Sauerstoffzufuhr und Kohlensäureresorption ausgesetzt war. Entsprechend war auch die Zahl der in der vorderen Augenkammer, in der Iris, sowie der vor der Netzhaut gelegenen Gasblasen geringer. Mit der Spaltlampe sah man Gasblasen zum Teil in der Vorderkammer, zum Teil in der Oberfläche der Iris. Ein großer Kranz von Gasblasen, etwa 20, lag im Pupillarsaum. Zur besseren Einsicht mit dem Augenspiegel wurde ein Vorderkammerschnitt mit einer Lanze angelegt, wobei eine große Menge Gasblasen aus der Vorderkammer entwich. Auch traten sehr viele neue Gasblasen durch die Pupille (wahrscheinlich von dem Ciliarkörper) in die Vorderkammer, um dann mit der Flüssigkeit aus der Wunde auszutreten. Die vordere Augenkammer wurde durch eine Spritze mit stumpfer Kanüle mit Kochsalz aufgefüllt, ein Kontaktglas zum Ausgleich der Hornhautfalten vorgesetzt und der Raum hinter dem Kontaktglas mit Kochsalz aufgefüllt. Alsdann ließ sich durch die Spaltlampe das Verhalten der Linse und des Raumes hinter der Linse beobachten. Weder in der Linse, noch im Raum hinter der Linse war ein Gasbläschen zu sehen. Mit dem Augenspiegel sah man vor der Netzhaut eine größere Zahl von Gasblasen. Die Einzelheiten an der Netzhaut waren nicht gut zu übersehen. Auch Papille und Gefäße konnten nicht gut erkannt werden. Nach Abtrennen der Hornhaut und Entfernung der Linse konnte man mit der Spaltlampe die Netzhaut nochmals betrachten, wobei die hintere Sklera etwas eingedrückt wurde, um den Glaskörper möglichst sichtbar zu machen. Alsdann erschienen im Glaskörper Gasblasen, welche im CLOQUETTSchen Raum gelegen sein konnten. Auch an anderen Stellen Gasblasen, besonders von oben her in Traubenform. Dabei kann der Glaskörper bei den Manipulationen schon durch die Schwere nach unten zusammengesunken, und in den freiwerdenden Raum zwischen Uvea und Glaskörper von der benachbarten Uvea dabei das Gas traubenförmig zusammengeströmt sein.

Bei einem Hunde, der 7 Std einem Überdruck von 20 atü in Preßluft ausgesetzt worden war und dessen Augenlider als Folge erhöhten Gasgehaltes evertiert waren, wurde, da sich der Bulbus sehr hart anfühlte, mit dem Tonometer die Tension gemessen. Sie war mit 44 mm Hg, sogar

wenige Stunden post mortem, beachtlich erhöht. Die Erhöhung der Tension wird auf die zusätzliche Füllung des Bulbus mit Gas zurückgeführt.

In Ergänzung zu unseren Untersuchungen im Jahre 1953, bei denen nach geringeren Druckwirkungen die Füllung der Netzhautgefäße mit Gas sowie das Eintreten feiner Gasblasen in das venöse System der Retina aus der Peripherie her beobachtet wurde, konnten wir diesmal nach hohen Druckwirkungen folgende weitere Befunde erheben:

1. Ansammlung von freien Gasblasen in der Vorderkammer des Auges.
2. Anlagerung von Gasblasen in zirkulärer Form um den Pupillarraum sowie Austritt von Gasblasen aus dem Irisstroma.
3. Eine unvergleichlich größere Anzahl von Gasblasen vor der Netzhaut.

Im pathologisch-anatomischen Sinne wird, soweit Gas in den Gefäßen bzw. Capillaren sich befindet, von einer Luft- bzw. Gasembolie gesprochen. Ist an verschiedenen Stellen des Körpers, was gar nicht so selten beobachtet wird, Gas zerspaltend ins Gewebe bzw. in Gewebslücken eingetreten, so wird von interstitiellem Emphysem gesprochen. Bei den oben beschriebenen Beobachtungen am Auge nach Einwirkung hoher Drucke handelt es sich um beide Vorkommnisse, wobei die Embolie nicht näherer Besprechung bedarf. Ein Begriff des interstitiellen Emphysems am Auge existiert zur Zeit nicht. Bei den oben dargelegten Kriterien erscheint nun auch ein solcher Begriff unter dargelegten Verhältnissen angebracht. Die stellenweise Zerspaltung des Irisgewebes und das Heraustreten von Gasblasen daselbst sind Vorgänge, die durchaus einem Emphysem entsprechen. Für ein Emphysem spricht weiterhin auch das Vorhandensein von Gasblasen im vorgebildeten Spaltraum zwischen Retina und Glaskörper.

Es kann weiterhin allgemeingültig ausgesagt werden, daß sich die gleichen Erscheinungen unter Verwendung verschiedener Gase ergaben. Wir verwendeten mit dem gleichen Effekt sowohl einfache Preßluft, bei der die Tiere sehr bald an den Folgen der absoluten Sauerstofferhöhung (Sauerstoffvergiftung) starben, wie auch Stickstoff-Sauerstoff-Gemisch mit absichtlich gering gehaltenem Sauerstoffpartialdruck, weiterhin Wasserstoff unter Hinzufügung des lebensnotwendigen Sauerstoffes. Nur unter ersterer Bedingung war ein Versuchshund, wie schon oben erwähnt, am Leben geblieben. Es zeigte sich weiterhin, daß bei gleichartigen Gaszusammensetzungen und sonstigen Bedingungen im Druckkessel offensichtlich unterschiedliche individuelle Verträglichkeit vorhanden war. Ein zweiter, älterer Hund in Wasserstoff-Sauerstoff-Atmosphäre verstarb geraume Zeit nach der Herausnahme und wies bereits agonal feine Gasblasen in der vorderen Augenkammer auf. Auch Überprüfungen in reiner Sauerstoffatmosphäre sind durchgeführt worden.

Auch hierbei in dargelegter Lokalisation Gasblasen im Auge. Nach einem Druckfall von 11 atü und O₂-Einwirkung über 7 Std waren Gasblasen in der vorderen Augenkammer bei einem Hunde nicht beobachtet worden.

In weiterer Überprüfung des schon erwähnten Diffusionsvorganges durch die äußere Körperbedeckung sind mit übereinstimmendem Ergebnis 2 Kaninchen unter Wasser einem gleichen Druck von 20 atü wie die übrigen Tiere ausgesetzt worden. Die Überschiebung hatte den Sinn, einen direkten Gaszutritt zum Körper der Tiere zu verhindern. In beiden Untersuchungen ließen sich in den Augen, auch bei eingehenderer Untersuchung mit der Spaltlampe und dem Augenspiegel keine Gasblasen auffinden. Es fehlten auch die sonst beobachteten subcutanen Emphyseme. Weiterhin zeigte sich in einem Modellversuch, bei dem eine an sich offene Glaskugel (Öffnung nach unten) wiederum von Wasser völlig überdeckt wurde, daß die Kompression auf 20 atü und die nachfolgende Dekompression nicht dazu geeignet sind, von sich aus Gas in Flüssigkeit autochthon entstehen zu lassen, soweit nicht direktes Eindringen von Gas möglich ist. Mit diesen Untersuchungen erhärten wir weiterhin die schon oben gemachte Aussage, daß es eine direkte Diffusion über die äußere Körperbedeckung und somit auch durch die Häute des Bulbus gibt, und daß sich ein solcher Vorgang sowohl am lebenden als auch am toten Organismus vollziehen dürfte.

Es erscheint heute noch problematisch und verfrüht, schon darlegen zu wollen, welcher Weg des Eintrittes von Gas ins innere Auge am ehesten bei diesen Diffusionsvorgängen beschriftet wird. Aus der Gesamtzahl unserer Überprüfungen, einschließlich derer aus dem Jahre 1953, möchten wir jedoch aussagen, daß mit Wahrscheinlichkeit der mehr physiologisch vorgezeichnete Weg über Gefäße und Lymphbahnen (im weiteren Sinne einschließlich des Systems des SCHLEMMschen Kanals) eingehalten wird. Man nimmt an, daß in der Phase der Kompression eine Abpressung von Blut und Kammerflüssigkeit in mehr zentral gelegene Körpergebiete und weiterhin auch in die Lunge möglich ist, wofür auch der mehrfach beobachtete starke Blutgehalt der Lunge tot in den Druckraum gegebener Tiere spricht. So könnte schließlich die Dekompression für Ansaugungsvorgänge und zunehmende Expansion von Gas mit der Entstehung und Ansammlung von Gasblasen im vorderen Teil des Auges verantwortlich gemacht werden.

Zusammenfassung.

Bei Überprüfungen hoher Druckwirkungen von 20 atü in einem Druckkessel unter Verwendung von Hunden, Kaninchen und Meer-schweinchen ließen sich schon kurze Zeit nach dem Druckfall in der vorderen Augenkammer meist am toten Tier freie Gasblasen erkennen.

Dieser Befund konnte sowohl bei Tieren erhoben werden, die noch bis zum Druckfall gelebt hatten, andererseits auch an Tieren, die bereits tot in den Druckkessel gegeben waren. Bei näherer Untersuchung unter Verwendung der Spaltlampe und des Augenspiegels fanden sich Gasblasen in der Iris und derselben aufgelagert, weiterhin solche vor der Netzhaut und Gassäulen in Netzhautgefäßen. Pathologisch-anatomisch wird neben den bekannten Diffusionsvorgängen in der Lunge eine direkte Diffusion von unter hohem Druck stehendem Gas der Außenluft durch die Körperbedeckung und durch die Häute des Auges wahrscheinlich gemacht.

Literatur.

BOHNENKAMP, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (58. Kongr.) 1952. — GERBIS, H., u. R. KÖNIG: Drucklufterkrankungen. Arb. u. Gesdh. 1939, H. 35. — KITTEL, V., u. W. SCHUBERT: Über Beobachtungen am Auge caissonkranker Tiere. Graefes Arch. 154, 553 (1953). — PFIMMLIN, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. 92, 54 (1934). — PICK: Augenerkrankungen bei Caisson-Arbeitern. Zbl. prakt. Augenheilk. 169 (1907). — SCHREIBER, J., u. W. SCHUBERT: Z. inn. Med. 8, 142 (1953). — SCHUBERT, W.: Experimentelle Untersuchungen über erhöhten Gasgehalt im Organ- gewebe, zugleich ein morphologisch-pathologischer Beitrag zur Luftembolie und Drucksturzerkrankheit. Virchows Arch. 324, 563 (1954). — STARGARDT, Dt.: Beitr. Klin. Tbk. 28, 479. — WEWER, E.: Beitr. Klin. Tbk. 31, 159 (1914).

Dr. V. KITTEL, Rostock, Universitäts-Augenklinik.

Dr. W. SCHUBERT, Rostock, Pathologisches Institut,
Oberarzt und Assistenzarzt des Instituts.

Grundriß der Augenheilkunde für Studierende

Begründet von
F. Schieck

Fortgeführt und völlig neu bearbeitet von
Dr. E. Engelking

o. Professor der Augenheilkunde
in Heidelberg.

Zwölfte Auflage.

Mit 249 zum Teil farbigen Abbildungen.

X, 284 Seiten Gr.-8°. 1955.

Ganzleinen DM 28.—

SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Bei **BEGINNENDEM UND
MASSIG FORTGE-
SCHRITTENEM**

großem Star

SANOLENT

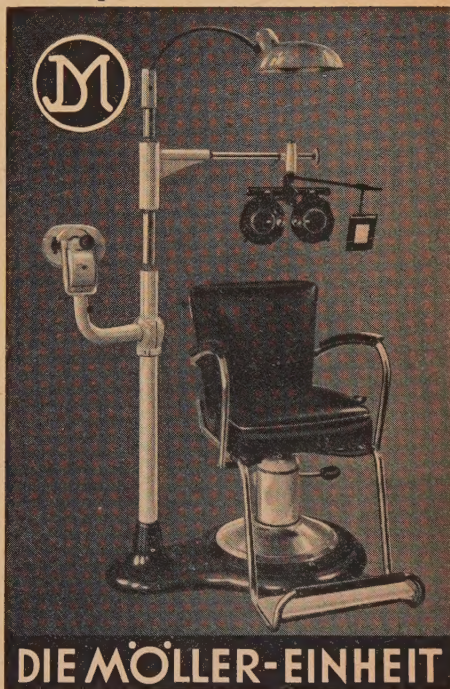
K

Packungen mit 75 Tabletten
Muster und Literatur durch:

**DR. KLINGER & CO.
JLLERTISSEN-AU BAYERN**

**J·D·MÖLLER · OPTISCHE WERKE
G·M·B·H · WEDEL IN HOLSTEIN**

MÖLLER



DIE MÖLLER-EINHEIT

M

INSTRUMENTENSAULE

mit standfestem Dreifuß oder
montiert auf Bodenplatte, ein-
gerichtet zur Aufnahme eines
Ölpumpstuhls, mit Schwenk-
armen für

M

VISUTEST

das fortschrittliche Brillen-
bestimmungsgerät für schnelle
und zuverlässige subjektive
Sehprüfung

M

JDEMVISUS

das moderne und vielfältig
bewährte Gerät für die Pro-
jektion aller erforderlichen
Sehzeichen

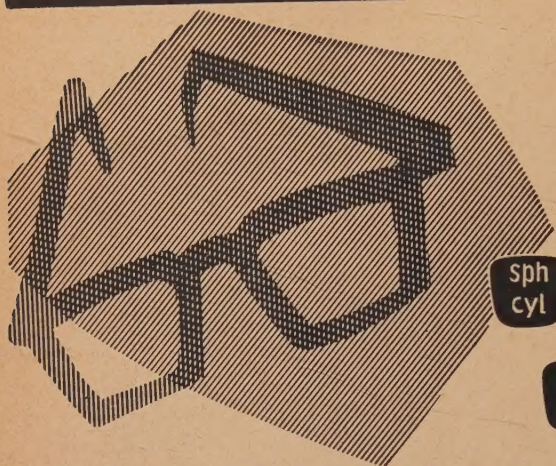
*gibt dem Prüfraum
eine besondere Note*

Olympia

vorteilhaft mit der Spezialtastatur für

Augenärzte

Die Spezialtastatur der OLYMPIA-Schreibmaschine enthält die vom Augenarzt in der Praxis immer wieder gebrauchten Fachzeichen:



sph
cyl



Handschriftliche Eintragungen und viele Anschläge werden durch die Spezialtastatur eingespart.

Ausführliche Druckschriften sendet Ihnen

OLYMPIA WERKE AG · WILHELMSHAVEN

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie

Auf Grundlage des Ribbertschen Lehrbuches seit der zwölften Auflage bearbeitet von Dr. H. Hamperl, o. ö. Professor, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Bonn. Zwanzigste und einundzwanzigste Auflage. Mit 686 Abbildungen. XII, 803 Seiten Gr.-8°. 1954. Ganzleinen DM 58.—

Inhaltsübersicht: Einleitung. — Erster Teil: **Allgemeine Ätiologie.** Unbelebte äußere Krankheitsursachen. Belebte äußere Krankheitsursachen (Parasiten). Innere Krankheitsbedingungen (bzw. Ursachen). — Zweiter Teil: **Allgemeine pathologische Anatomie.** Störungen der Entwicklung (Mißbildungen). Örtliche Störungen des Kreislaufs. Krankhafte Veränderungen der Zellen und Gewebe. Die Wiederherstellung der geschädigten Gewebe. Die Heilung der Krankheiten. Die Entzündung. Infektionserreger, Infektionskrankheiten, Granulome. Geschwülste (Allgemeines). Arten der Geschwülste. — Dritter Teil: **Spezielle pathologische Anatomie.** Kreislauforgane. Blut und blutbildende Gewebe. Drüsen mit innerer Sekretion. Nervensystem. Verdauungsorgane. Atmungsorgane. Harnorgane. Männliche Geschlechtsorgane. Weibliche Geschlechtsorgane. Bewegungsorgane. Haut und Hautdrüsen. — Literatur- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Diesem Heft liegen drei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin · Göttingen · Heidelberg, bei.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany